

PCT/JP00/06012

0/070329

日本国特許庁 05.09.00

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 20 OCT 2000

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年 9月 6日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第252334号

出願人

Applicant (s):

武田薬品工業株式会社

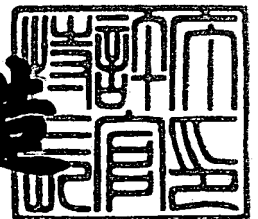
**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年10月 6日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3080863

【書類名】 特許願

【整理番号】 A99179

【提出日】 平成11年 9月 6日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07B 43/04
C07C211/00
C07B 37/10

【発明の名称】 2, 3 - ジヒドロアゼピン化合物の製造法

【請求項の数】 30

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県宝塚市山本丸橋 2 丁目 1 1 番地の 5

 【氏名】 池本 朋己

【発明者】

 【住所又は居所】 奈良県香芝市今泉 1 2 1 4 番地 旭ヶ丘区画整理地内 1
1 7 . 1 - 7

 【氏名】 伊藤 達也

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県伊丹市南鈴原 3 丁目 1 5 1 番地

 【氏名】 西口 敦子

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府箕面市西宿 2 丁目 1 2 番 1 2 - A 1 0 0 2 号

 【氏名】 富松 公典

【特許出願人】

 【識別番号】 000002934

 【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100073955

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 朝日奈 忠夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100110456

【弁理士】

【氏名又は名称】 内山 務

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9000053

【包括委任状番号】 9721047

【プルーフの要否】 要

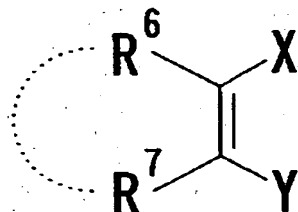
【書類名】明細書

【発明の名称】2, 3-ジヒドロアゼピン化合物の製造法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】式

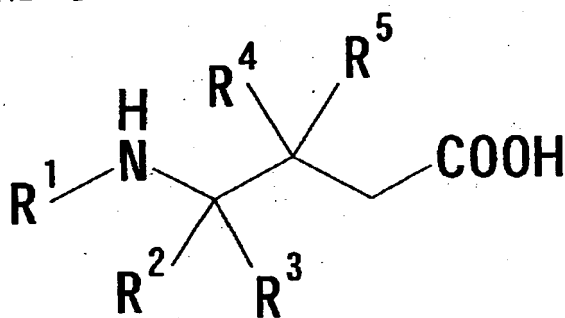
【化 1】



【式中、Xはハロゲン原子を示し、Yは電子吸引基を示し、 R^6 および R^7 はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 R^6 と R^7 は環を形成してもよい。】
で表される化合物またはその塩と

式

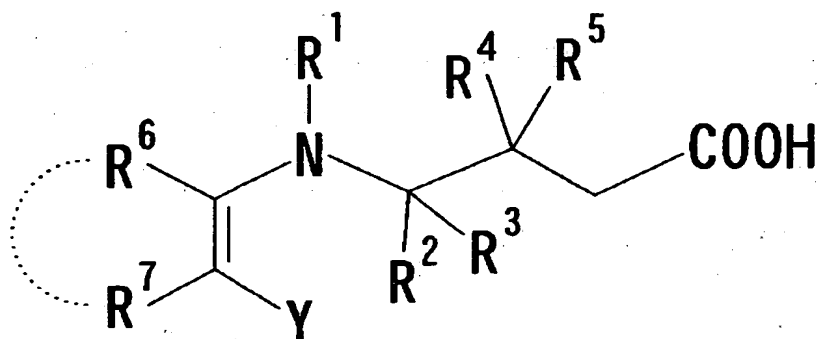
【化 2】



【式中、 R^1 は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示し、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 R^1 と R^2 、 R^1 と R^4 、 R^2 と R^3 、 R^4 と R^5 または R^2 と R^4 は環を形成してもよい。】で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする、

式

【化3】



【式中、各記号は前記と同意義】で表される化合物またはその塩の製造法。

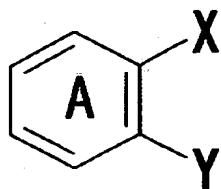
【請求項2】Yが置換されていてもよいアシル基である請求項1記載の製造法。

【請求項3】R²、R³、R⁴およびR⁵が水素原子である請求項1記載の製造法。

【請求項4】R¹が置換されていてもよい炭化水素基である請求項1記載の製造法。

【請求項5】式

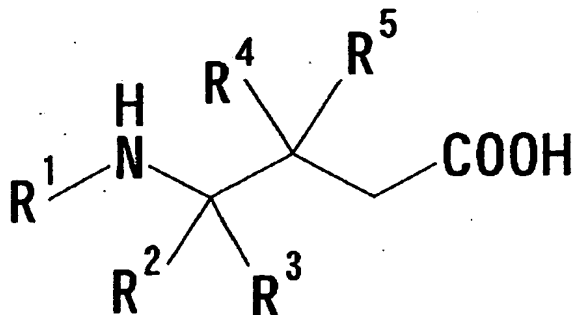
【化4】



【式中、Xはハロゲン原子を示し、Yは電子吸引基を示し、環Aは置換されていてもよいベンゼン環を示す。】で表される化合物またはその塩と

式

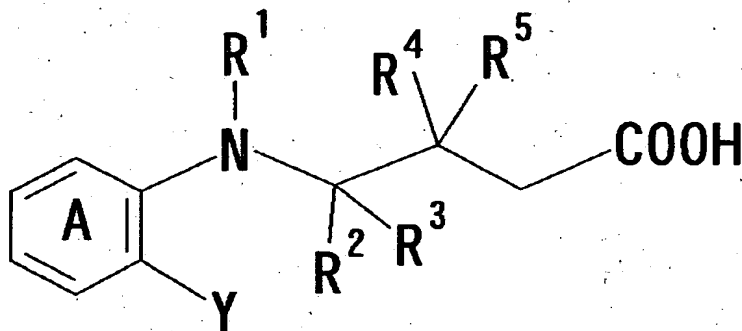
【化5】



[式中、 R^1 は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示し、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 R^1 と R^2 、 R^1 と R^4 、 R^2 と R^3 、 R^4 と R^5 または R^2 と R^4 は環を形成してもよい。]で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする、

式

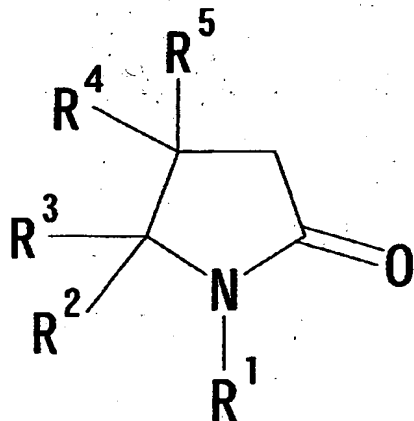
【化6】



[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩の製造法。

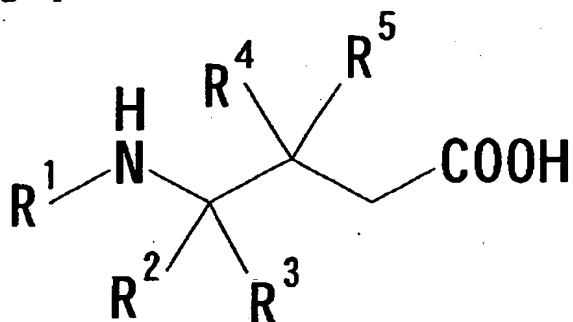
【請求項6】式

【化7】



[式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を加水分解することにより、式

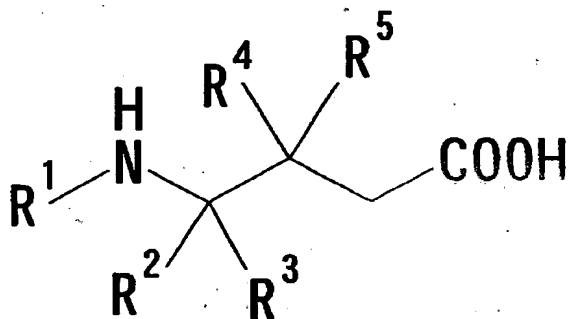
【化 8】



【式中、各記号は請求項 1 記載と同意義を示す】で表される化合物またはその塩を製造することを特徴とする請求項 1 記載の製造法。

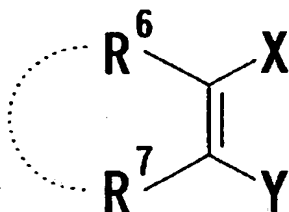
【請求項 7】 式

【化 9】



【式中、各記号は請求項 1 記載と同意義を示す】で表される化合物またはその塩を単離することなく、式

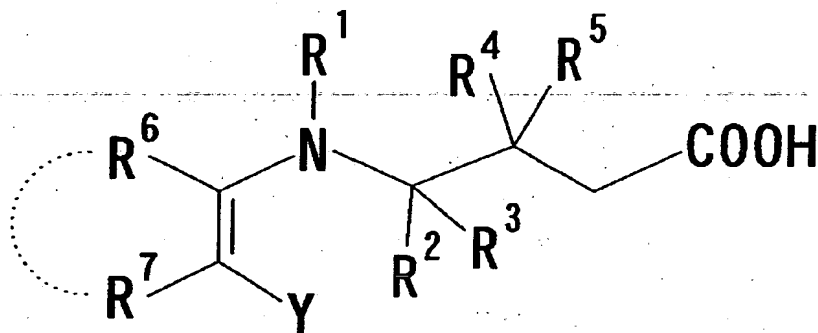
【化 10】



【式中、各記号は請求項 1 記載と同意義を示す】で表される化合物またはその塩との反応に付すことを特徴とする請求項 6 記載の製造法。

【請求項 8】 式

【化 1 1】



〔式中、Yは電子吸引基を示し、 R^1 は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示し、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 R^1 と R^2 、 R^1 と R^4 、 R^2 と R^3 、 R^4 と R^5 、 R^2 と R^4 または R^6 と R^7 は環を形成してもよい。〕で表される化合物またはその塩。

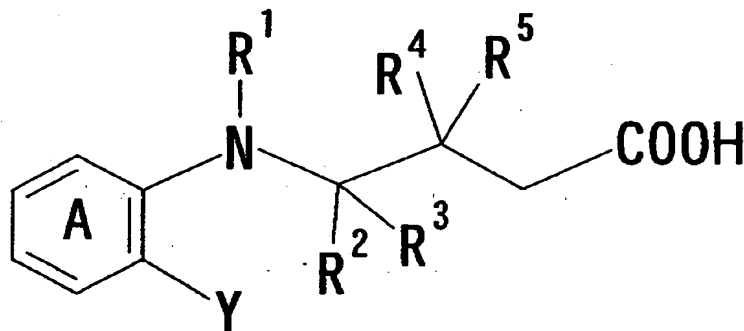
【請求項 9】 Yが置換されていてもよいアシル基である請求項 8 記載の化合物。

【請求項 10】 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が水素原子である請求項 8 記載の化合物。

【請求項 11】 R^1 が置換されていてもよい炭化水素基である請求項 8 記載の化合物。

【請求項 12】 式

【化 1 2】



〔式中、Yは電子吸引基を示し、環Aは置換されていてもよいベンゼン環を示し、 R^1 は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置

換スルホニル基を示し、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 R^1 と R^2 、 R^1 と R^4 、 R^2 と R^3 、 R^4 と R^5 または R^2 と R^4 は環を形成してもよい。] で表される化合物またはその塩。

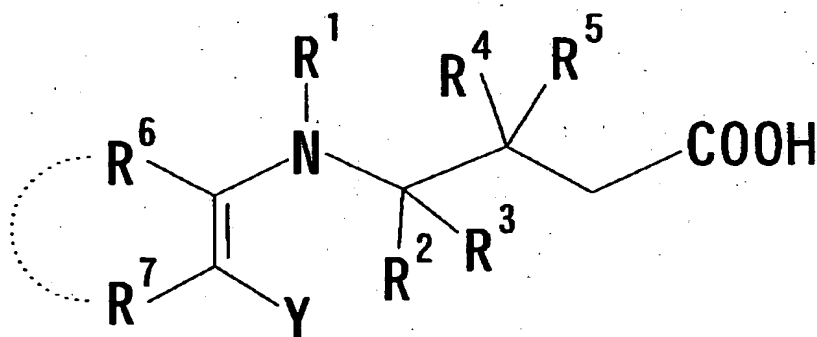
【請求項 1 3】 Y が置換されていてもよいアシル基である請求項 1 2 記載の化合物。

【請求項 1 4】 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が水素原子である請求項 1 2 記載の化合物。

【請求項 1 5】 R^1 が置換されていてもよい炭化水素基である請求項 1 2 記載の化合物。

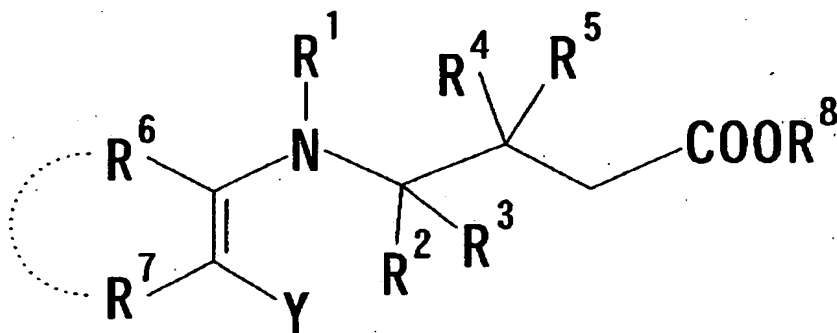
【請求項 1 6】 請求項 1 記載の製造法により得られる式

【化 1 3】



【式中、各記号は請求項 1 記載と同意義】 で表される化合物またはその塩をエステル化反応に付すことを特徴とする、式

【化 1 4】



【式中、 R^8 は置換されていてもよい炭化水素基を示し、その他の記号は前記と同

意義を示す]で表される化合物またはその塩の製造法。

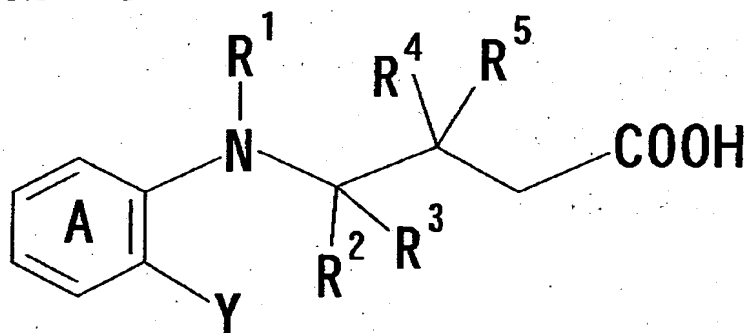
【請求項 17】Yが置換されていてもよいアシル基である請求項 16 記載の製造法。

【請求項 18】 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が水素原子である請求項 16 記載の製造法。

【請求項 19】 R^1 が置換されていてもよい炭化水素基である請求項 16 記載の製造法。

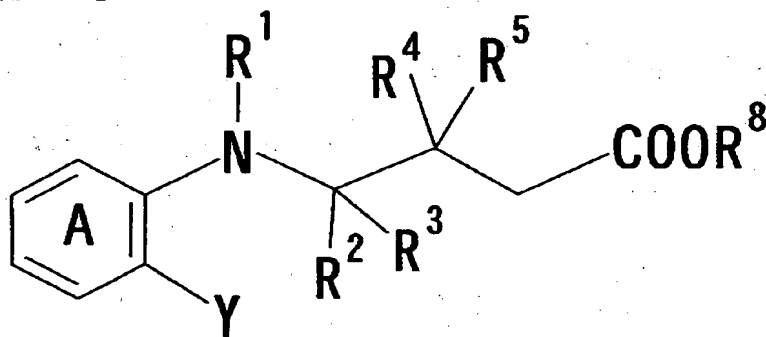
【請求項 20】請求項 5 記載の製造法により得られる式

【化 15】



【式中、各記号は請求項 5 記載と同意義】で表される化合物またはその塩をエステル化反応に付すことを特徴とする、式

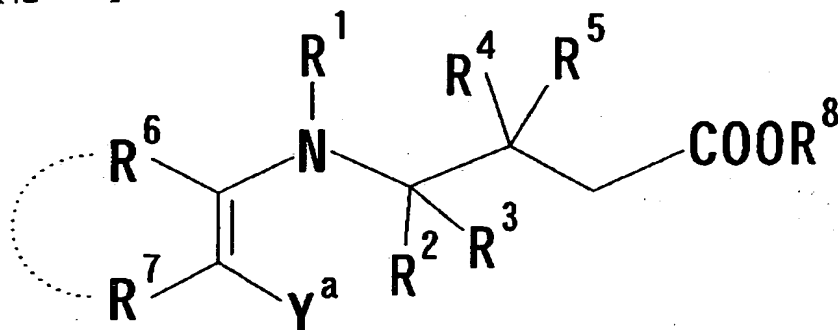
【化 16】



【式中、 R^8 は置換されていてもよい炭化水素基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩の製造法。

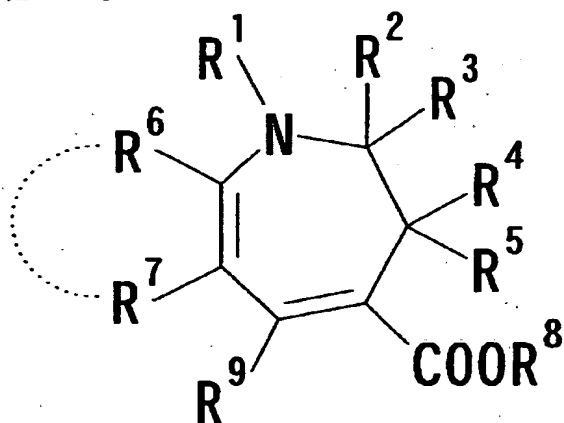
【請求項 21】 請求項 16 記載の製造法により得られる式

【化 17】



【式中、Yᵃは式 -COR⁹ (式中、R⁹は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) で表される基を示し、その他の記号は請求項 16 記載と同意義を示す】 で表される化合物またはその塩を閉環反応に付すことを特徴とする、式

【化 18】



【式中、R⁹は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す】 で表される化合物またはその塩の製造法。

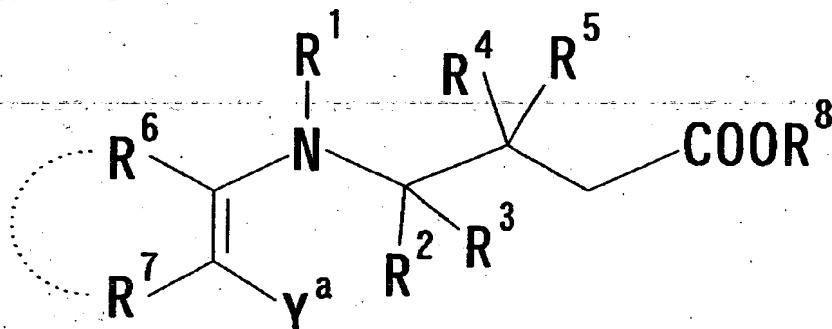
【請求項 22】 R⁹が水素原子である請求項 21 記載の製造法。

【請求項 23】 R²、R³、R⁴およびR⁵が水素原子である請求項 21 記載の製造法。

【請求項 24】 R¹が置換されていてもよい炭化水素基である請求項 21 記載の製造法。

【請求項 2 5】請求項 1 6 記載の製造法により得られる式

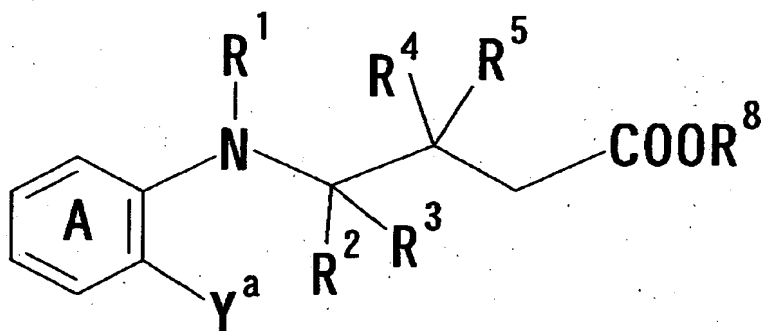
【化 1 9】



〔式中、 Y^a は式 $-COR^9$ (式中、 R^9 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)で表される基を示し、その他の記号は請求項 1 6 記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を単離することなく閉環反応に付すことを特徴とする請求項 2 1 記載の製造法。

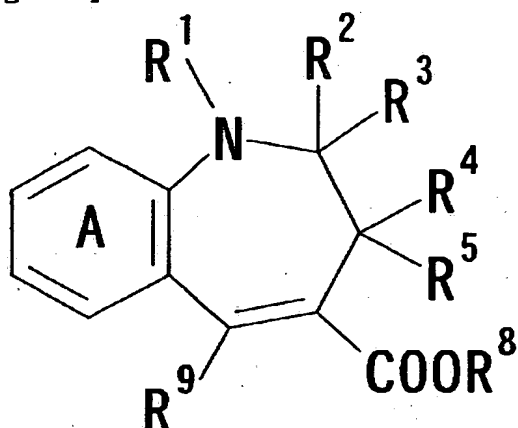
【請求項 2 6】請求項 2 0 記載の製造法により得られる式

【化 2 0】



〔式中、 Y^a は式 $-COR^9$ (式中、 R^9 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)で表される基を示し、その他の記号は請求項 2 0 記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を閉環反応に付すことを特徴とする、式

【化 2 1】



【式中、R⁹は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す】で表される化合物またはその塩の製造法。

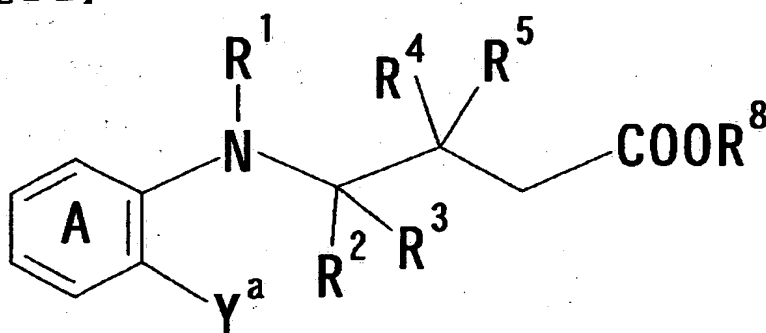
【請求項 2 7】 R⁹が水素原子である請求項 2 6 記載の製造法。

【請求項 2 8】 R²、R³、R⁴およびR⁵が水素原子である請求項 2 6 記載の製造法。

【請求項 2 9】 R¹が置換されていてもよい炭化水素基である請求項 2 6 記載の製造法。

【請求項 3 0】 請求項 2 0 記載の製造法により得られる式

【化 2 2】



【式中、Y^aは式 -COR⁹（式中、R⁹は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す）で表される基を示し、その他の記号は請求項 2 0 記載と同意義を示す】で表される化合物またはその塩を単離することなく閉環反応に付すことを特徴とする請求項 2 6 記載の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、CCR5拮抗作用を有する化合物の有用中間体である2,3-ジヒドロベンゾアゼピン誘導体の製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】

従来、2,3-ジヒドロベンゾアゼピン誘導体はアントラニル酸のジエステル誘導体をDieckmannタイプの環化反応により閉環させ、還元、脱水反応を行うことにより合成する方法が報告されていた(US.Pat.No.4952573)。しかしながら、この方法は、工程数が長く、操作が複雑であった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

以上のような現状から、2,3-ジヒドロベンゾアゼピン誘導体の簡便な製造法が望まれている。

【0004】

【課題を解決するための手段】

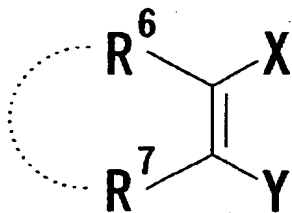
本発明者らは種々検討した結果、4-(2-置換-N-置換アリニノ)酪酸を中間体として用い、2,3-ジヒドロベンゾアゼピン誘導体を安価かつ簡便に製造する方法を見出した。これらの知見に基づき、さらに検討した結果、本発明を完成するに至った。

【0005】

すなわち、本発明は、

(1) 式

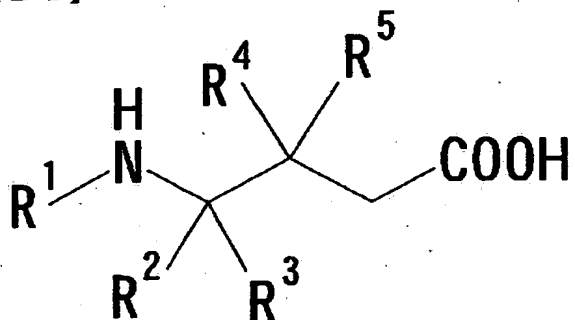
【化23】



[式中、Xはハロゲン原子を示し、Yは電子吸引基を示し、 R^6 および R^7 はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 R^6 と R^7 は環を形成してもよい。]で表される化合物またはその塩と

式

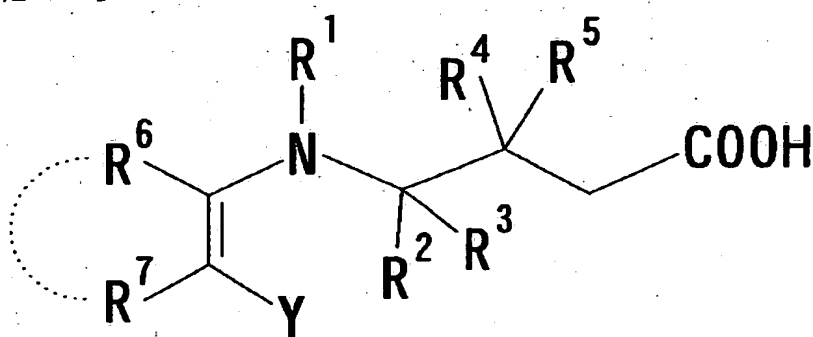
【化 2 4】



[式中、 R^1 は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示し、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 R^1 と R^2 、 R^1 と R^4 、 R^2 と R^3 、 R^4 と R^5 または R^2 と R^4 は環を形成してもよい。]で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする、

式

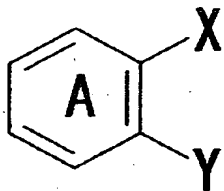
【化 2 5】



[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩の製造法；

- (2) Yが置換されていてもよいアシル基である前記(1)記載の製造法；
 (3) R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が水素原子である前記(1)記載の製造法；
 (4) R^1 が置換されていてもよい炭化水素基である前記(1)記載の製造法；
 (5) 式

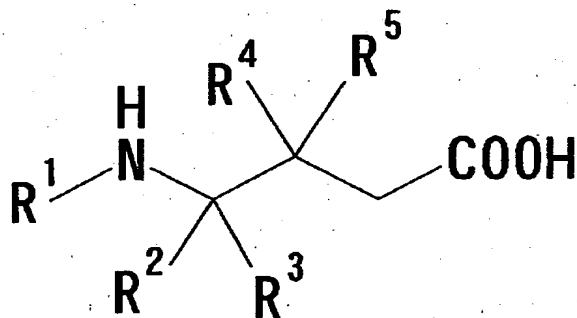
【化26】



〔式中、Xはハロゲン原子を示し、Yは電子吸引基を示し、環Aは置換されていてもよいベンゼン環を示す。〕で表される化合物またはその塩と

式

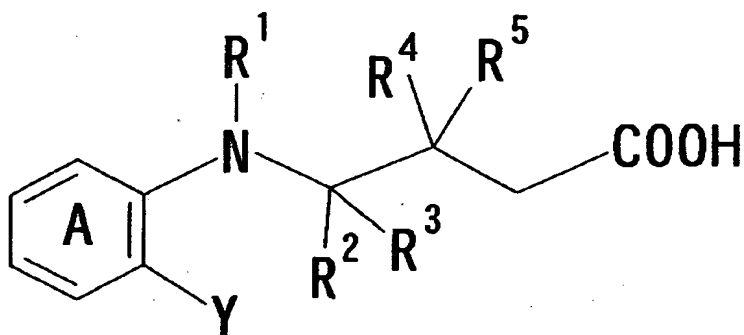
【化27】



〔式中、 R^1 は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示し、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 R^1 と R^2 、 R^1 と R^4 、 R^2 と R^3 、 R^4 と R^5 または R^2 と R^4 は環を形成してもよい。〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする、

式

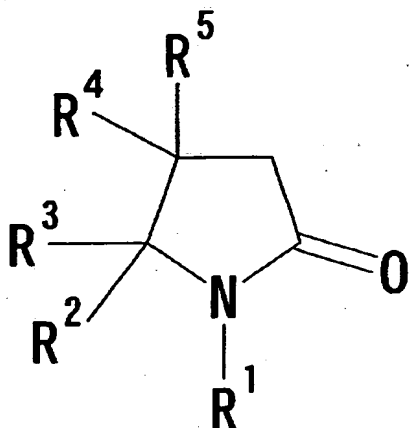
【化 2 8】



【式中、各記号は前記と同意義】で表される化合物またはその塩の製造法；

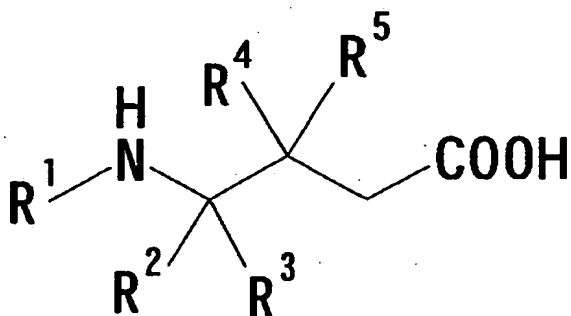
(6) 式

【化 2 9】



【式中、各記号は前記（1）記載と同意義を示す】で表される化合物またはその塩を加水分解することにより、式

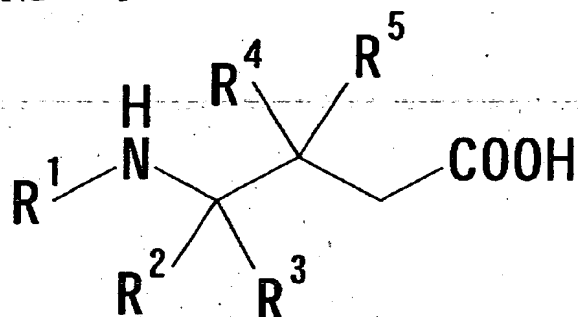
【化 3 0】



【式中、各記号は前記（1）記載と同意義を示す】で表される化合物またはその塩を製造することを特徴とする前記（1）記載の製造法；

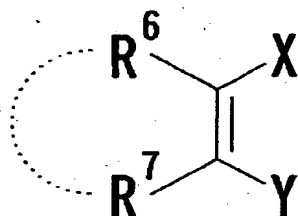
(7) 式

【化 3 1】



【式中、各記号は前記（１）記載と同意義を示す】で表される化合物またはその塩を単離することなく、式

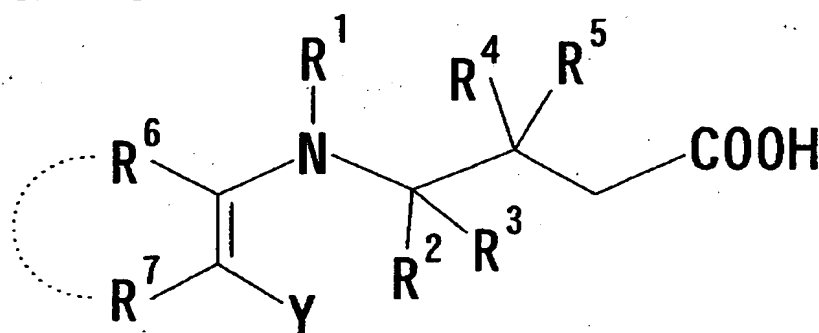
【化 3 2】



【式中、各記号は前記（１）記載と同意義を示す】で表される化合物またはその塩との反応に付すことを特徴とする前記（６）記載の製造法；

(8) 式

【化 3 3】



【式中、Yは電子吸引基を示し、R¹は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示し、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されてい

もよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 R^1 と R^2 、 R^1 と R^4 、 R^2 と R^3 、 R^4 と R^5 、 R^2 と R^4 または R^6 と R^7 は環を形成してもよい。] で表される化合物またはその塩；

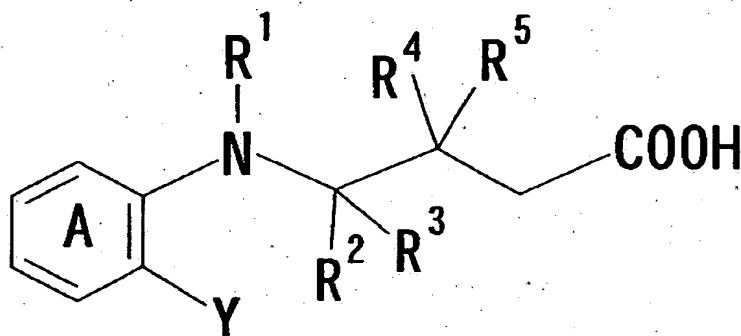
(9) Yが置換されていてもよいアシル基である前記(8)記載の化合物；

(10) R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が水素原子である前記(8)記載の化合物；

(11) R^1 が置換されていてもよい炭化水素基である前記(8)記載の化合物；

(12) 式

【化34】



[式中、Yは電子吸引基を示し、環Aは置換されていてもよいベンゼン環を示し、 R^1 は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示し、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 R^1 と R^2 、 R^1 と R^4 、 R^2 と R^3 、 R^4 と R^5 または R^2 と R^4 は環を形成してもよい。] で表される化合物またはその塩；

(13) Yが置換されていてもよいアシル基である前記(12)記載の化合物；

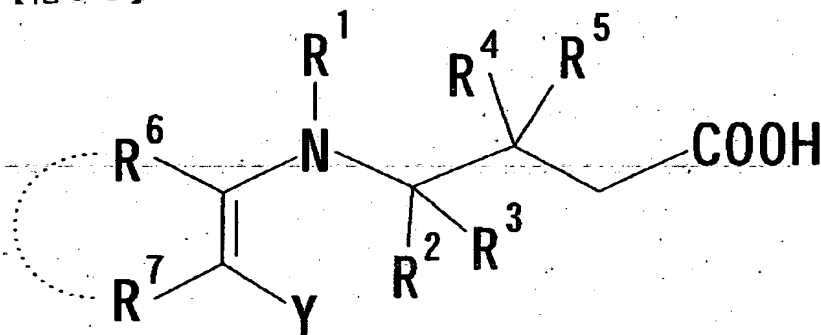
(14) R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が水素原子である前記(12)記載の化合物；

(15) R^1 が置換されていてもよい炭化水素基である前記(12)記載の化合物；

；

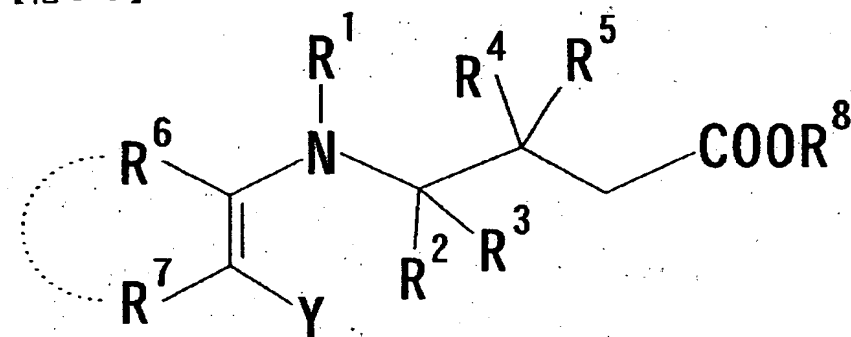
(16) 前記(1)記載の製造法により得られる式

【化 3 5】



【式中、各記号は前記（１）記載と同意義】で表される化合物またはその塩をエステル化反応に付すことを特徴とする、式

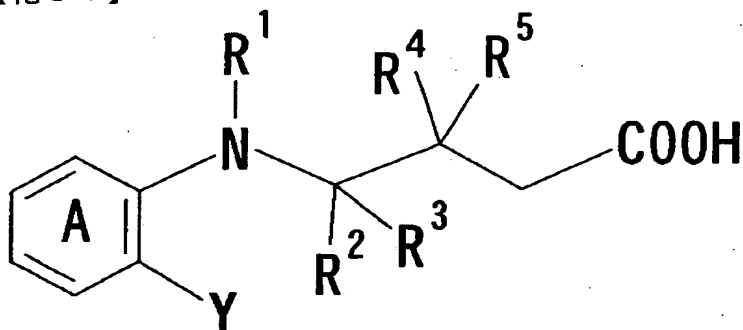
【化 3 6】



【式中、R⁸は置換されていてもよい炭化水素基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す】で表される化合物またはその塩の製造法；

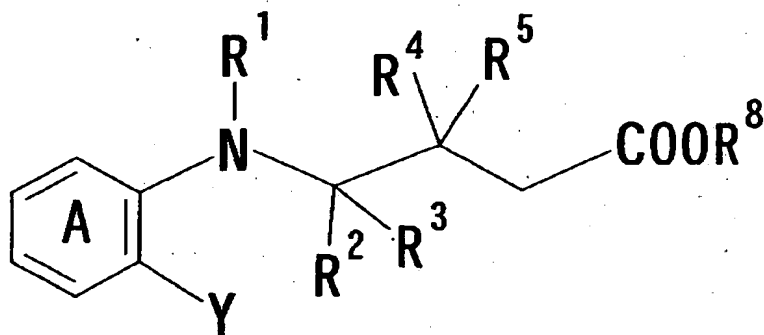
- （１７）Yが置換されていてもよいアシル基である前記（１６）記載の製造法；
- （１８）R²、R³、R⁴およびR⁵が水素原子である前記（１６）記載の製造法；
- （１９）R¹が置換されていてもよい炭化水素基である前記（１６）記載の製造法；
- （２０）前記（５）記載の製造法により得られる式

【化 37】



【式中、各記号は前記（5）記載と同意義】で表される化合物またはその塩をエステル化反応に付すことを特徴とする、式

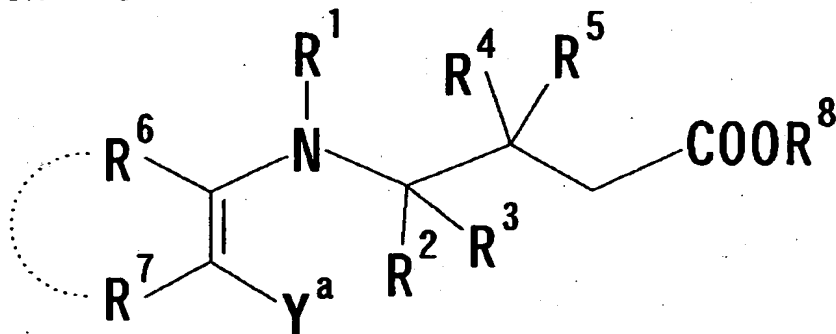
【化 38】



【式中、 R^8 は置換されていてもよい炭化水素基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す】で表される化合物またはその塩の製造法；

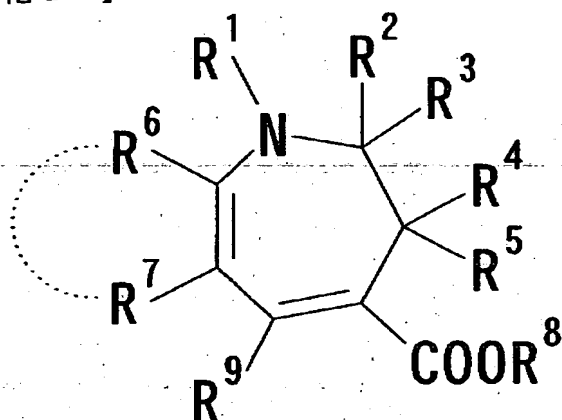
（21）前記（16）記載の製造法により得られる式

【化 39】



【式中、 Y^a は式 $-COR^9$ （式中、 R^9 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す）で表される基を示し、その他の記号は前記（16）記載と同意義を示す】で表される化合物またはその塩を閉環反応に付すことを特徴とする、式

【化 40】



〔式中、 R^9 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩の製造法；

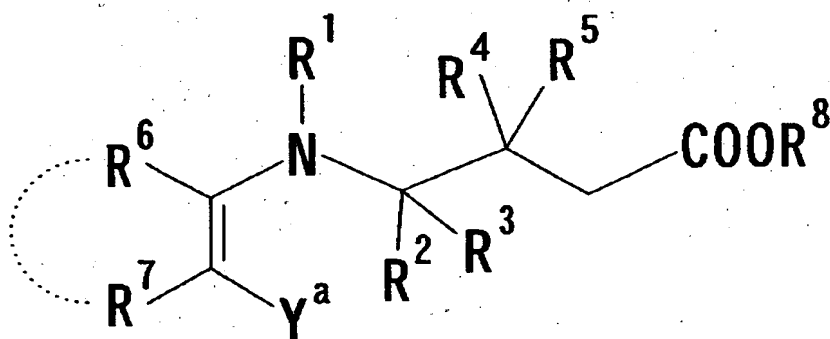
(2.2) R^9 が水素原子である前記(2.1)記載の製造法；

(2.3) R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が水素原子である前記(2.1)記載の製造法；

(2.4) R^1 が置換されていてもよい炭化水素基である前記(2.1)記載の製造法；

(2.5) 前記(1.6)記載の製造法により得られる式

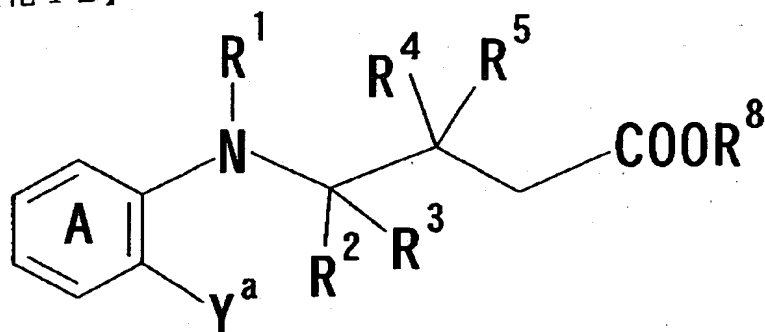
【化 41】



〔式中、 Y^a は式 $-COR^9$ (式中、 R^9 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)で表される基を示し、その他の記号は前記(1.6)記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を単離することなく閉環反応に付すことを特徴とする前記(2.1)記載の製造法；

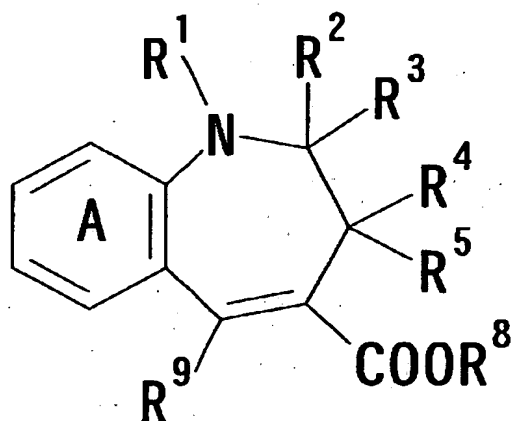
(2.6) 前記(2.0)記載の製造法により得られる式

【化 4 2】



〔式中、 Y^a は式 $-COR^9$ (式中、 R^9 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)で表される基を示し、その他の記号は前記(20)記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を閉環反応に付すことを特徴とする、式

【化 4 3】



〔式中、 R^9 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩の製造法；

(27) R^9 が水素原子である前記(26)記載の製造法；

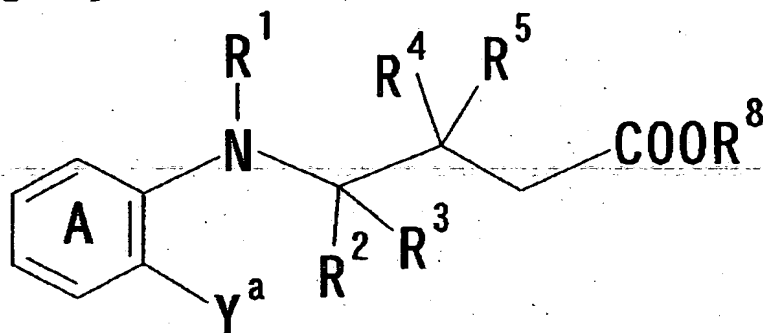
(28) R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が水素原子である前記(26)記載の製造法；

(29) R^1 が置換されていてもよい炭化水素基である前記(26)記載の製造法

；

(30) 前記(20)記載の製造法により得られる式

【化 4 4】



〔式中、 Y^a は式 $-\text{COR}^9$ (式中、 R^9 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)で表される基を示し、その他の記号は前記(20)記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を単離することなく閉環反応に付すことを特徴とする前記(26)記載の製造法；などに関する。

【0006】

本明細書中で用いられる「電子吸引基」としては、例えば、(i)エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(ii)式 $-(\text{CO})\text{R}^{20}$ (式中、 R^{20} は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す)で表される基、(iii)ニトリル基、(iv)ニトロ基、(v)式 $-(\text{SO}_m)\text{R}^{10}$ (式中、 m は1または2を示し、 R^{10} は置換されていてもよい炭化水素基を示す)で表される基、(vi)式 $-\text{PR}^{11}\text{R}^{12}$ (式中、 R^{11} および R^{12} はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基を示す)で表される基、(vii)式 $-(\text{PO})(\text{OR}^{13})(\text{OR}^{14})$ (式中、 R^{13} および R^{14} はそれぞれ水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す)で表される基、(viii)置換されていてもよいアリール基、(ix)置換されていてもよいアルケニル基、(x)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(xi)ニトロソ基など、好ましくはエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、式 $-(\text{CO})\text{R}^9$ で表される基、ニトリル基、ニトロ基、式 $-(\text{SO}_m)\text{R}^{10}$ で表される基、式 $-\text{PR}^{11}\text{R}^{12}$ で表される基、式 $-(\text{PO})(\text{OR}^{13})(\text{OR}^{14})$ で表される基、さらに好ましくはエステル化されたカルボキシル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 t -ブトキシカルボニルなどの C_{1-4} アルキルでエステル化されたカルボキシル基)などが挙げられる。

【0007】

前記(i)の「エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基」における「エステル化されたカルボキシル基」としては、式 $-(CO)OR^{15}$ （式中、 R^{15} は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す）で表される基などが挙げられ、「アミド化されたカルボキシル基」としては、式 $-(CO)NR^{16}R^{17}$ （式中、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^{16} および R^{17} は互いに結合して隣接する窒素原子とともに5～7員（好ましくは5～6員）の環状アミノ（例、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなど）を形成していてもよい）で表される基などが挙げられる。

【0008】

また、前記(vi)あるいは(vii)の式中、 R^{11} および R^{12} あるいは R^{13} および R^{14} は互いに結合して、例えば、低級(C_{2-6})アルキレン（例、ジメチレン、トリメチレン、テトラメチレンなど）、低級(C_{2-6})アルケニレン（例、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ など）、低級(C_{4-6})アルカジェニレン（例、 $-CH=CH-CH=CH-$ など）など、好ましくは低級(C_{1-6})アルキレン、さらに好ましくは低級(C_{2-4})アルキレンを形成していてもよく、これらの2価の基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば水酸基、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシなどが挙げられる。

【0009】

前記(viii)の置換されていてもよいアリール基における「アリール基」としては、例えば、フェニル、ナフチルなどの C_{6-14} アリールなど、好ましくは C_{6-10} アリールなど、さらに好ましくはフェニルなどが挙げられる。該アリール基は、後述の「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な置換基を1～3個有していてもよい。

【0010】

前記(ix)の置換されていてもよいアルケニル基における「アルケニル基」としては、例えば、ビニル、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキ

セニルなど炭素数 2 ～ 1 0 のアルケニルなど、好ましくは低級 (C_{2-6}) アルケニルなど、さらに好ましくはビニルなどが挙げられる。該アルケニル基は、後述の「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な置換基を 1 ～ 3 個有していてもよい。

【 0 0 1 1 】

本明細書中で用いられる「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、

(1) アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級 (C_{1-6}) アルキルなどが挙げられる) ；

(2) シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキルなどが挙げられる) ；

(3) アルケニル (例えば、ビニル、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなどの炭素数 2 ～ 1 0 のアルケニル、好ましくは低級 (C_{2-6}) アルケニルなどが挙げられる) ；

(4) シクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数 3 ～ 7 のシクロアルケニルなどが挙げられる) ；

(5) アルキニル (例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ペンチニル、3-ヘキシニルなどの炭素数 2 ～ 1 0 のアルキニル、好ましくは低級 (C_{2-6}) アルキニルなどが挙げられる) ；

(6) アリール (例えば、フェニル、ナフチルなどの C_{6-14} アリール、好ましくは C_{6-10} アリール、さらに好ましくはフェニルなどが挙げられる) ；

(7) アラルキル (例えば、フェニル- C_{1-4} アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど) などが挙げられる) ；などが挙げられ、なかでも、アルキルが好ましく、メチル、エチルなどの C_{1-4} アルキルがさらに好ましく、とりわけ、メチルが好ましく用いられる。

【0012】

該炭化水素基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ C_{1-4} アルキルアミノ、ジ C_{1-4} アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ C_{1-4} アルキルカルバモイル、ジ C_{1-4} アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、 C_{2-4} アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 C_{1-4} アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）、 C_{1-4} アルキルスルフィニル（例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

上記式中、 R^1 と R^2 、 R^1 と R^4 、 R^2 と R^3 、 R^4 と R^5 または R^2 と R^4 はそれぞれ互いに結合して、例えば、低級（ C_{2-6} ）アルキレン（例、ジメチレン、トリメチレン、テトラメチレンなど）、低級（ C_{2-6} ）アルケニレン（例、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ など）、低級（ C_{4-6} ）アルカジエニレン（例、 $-CH=CH-CH=CH-$ など）など、好ましくは低級（ C_{1-6} ）アルキレン、さらに好ましくは低級（ C_{2-4} ）アルキレンを形成することにより、隣接する炭素原子あるいは隣接する炭素原子および窒素原子と共に環を形成してもよい。また、これらの2価の基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば水酸基、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシなどが挙げられる。

【0013】

上記式中、 X 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 で示される「ハロゲン原子」とし

ては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

上記式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、前記した「置換されていてもよい炭化水素基」で置換されていてもよいアミノ基などが挙げられ、置換基の数としては、0～2個の何れでもよく、置換基が2個存在する場合、2個の置換基が同一でも異なってもよい。また、2個の置換基は互いに結合して隣接する窒素原子とともに5～7員（好ましくは5～6員）の環状アミノ（例、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなど）を形成していてもよい。

上記式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 で示される「置換されていてもよい水酸基」としては、前記した「置換されていてもよい炭化水素基」で置換されていてもよい水酸基などが挙げられる。

上記式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 で示される「置換されていてもよいチオール基」としては、前記した「置換されていてもよい炭化水素基」で置換されていてもよいチオール基などが挙げられる。

上記式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環」としては、酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む5～7員の芳香族複素環、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環（脂肪族複素環）などが挙げられる。

ここで「芳香族複素環」としては、5～6員の芳香族単環式複素環（例えばフラン、チオフエン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、フラザン、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等）などが挙げられ、「非芳香族複素環」としては、例えばピロリジン、テトラヒドロフラン、チオラン、ピペリ

ジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピラン等の5～7員（好ましくは5～6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環（脂肪族複素環）など、あるいは前記した芳香族単環式複素環の一部又は全部の二重結合が飽和した5～6員の非芳香族複素環などが挙げられ、該複素環としては、5～6員の芳香環が好ましく、さらにフラン、チオフェン、ピロール、ピリジン（好ましくは、6員環）などが好ましい。

該複素環が有していてもよい置換基としては、前述の「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な置換基などが挙げられ、置換基の数としては、1ないし3個が挙げられる。

上記式中、Yとしては、置換されていてもよいアシル基が好ましく、なかでも式- (CO) R²⁰（式中、R²⁰は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す）で表される基が好ましく、R¹としては、置換されていてもよい炭化水素基が好ましく、R²、R³、R⁴およびR⁵としては、水素原子または置換されていてもよい炭化水素基が好ましく、水素原子がより好ましく、R⁹としては、水素原子が好ましく、R⁶およびR⁷としては、互いに結合して置換されていてもよいベンゼン環を形成していることが好ましい。

【0014】

本明細書中で用いられる「置換されていてもよいベンゼン環」が有していてもよい置換基としては、前述の「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な置換基；スペーサー（例えば、直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基など）を介して結合していてもよい、前述の「置換されていてもよいアリール基」（好ましくは、直接結合する、前述の「置換されていてもよいアリール基」）などが挙げられるが、なかでも、電子供与基であることが好ましい。置換基の数としては、1ないし4個が挙げられる。

ここで、「スペーサー」としては、例えば、- (CH₂)_a- [aは1～4の整数（好ましくは1～2の整数）を示す]、- (CH₂)_b-X'- [bは0～3の整数（好ましくは0～1の整数）を示し、X'は置換されていてもよいイミノ基（例、低級（C₁₋₆）低級アルキル、低級（C₃₋₇）シクロアルキル、ホルミル、低級（C₂₋₇）低級アルカノイル、低級（C₁₋₆）低級アルコキシカルボニルな

どで置換されていてもよいイミノ基など)、カルボニル基、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子(例、 $-S(O)_n-$ (n は0~2の整数を示す)など)を示す]、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-SO_2-NH-$ など(好ましくは $-(CH_2)_b-X-$ 、さらに好ましくは $-CH_2-O-$)が挙げられる。これらの基が「置換されていてもよいベンゼン環」と結合するのは、左右何れの結合手であってもよいが、右側の結合手を介して「置換されていてもよいベンゼン環」と結合するのが好ましい。

また、 R^6 と R^7 が結合して形成する環としては、例えば、 C_{5-7} シクロアルケン(例、1-シクロペンテン、2-シクロペンテン、3-シクロペンテン、2-シクロヘキセン、3-シクロヘキセン等)、 C_{5-6} シクロアルカジエン(例、2,4-シクロペンタジエン、2,4-シクロヘキサジエン、2,5-シクロヘキサジエン等)などの5~7員(好ましくは5~6員)の不飽和の脂環式炭化水素;ベンゼンなどの6員の芳香族炭化水素;酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個)含む5~7員の芳香族複素環、不飽和の非芳香族複素環(脂肪族複素環)等;などが挙げられる。

ここで「芳香族複素環」としては、5~6員の芳香族単環式複素環(例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,3-チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン等)などが挙げられ、「非芳香族複素環」としては、例えば前記した芳香族単環式複素環の一部の二重結合が飽和した5~6員の非芳香族複素環などが挙げられる。

R^6 と R^7 が結合して形成する環としては、5~6員の芳香環が好ましく、さらにベンゼン、フラン、チオフェン、ピロール、ピリジン(好ましくは、6員環)などが好ましく、とりわけベンゼンが好ましい。

R^6 と R^7 が結合して形成する環は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、前記した「置換されていてもよいベンゼン環」における「ベンゼン環」が有していてもよい置換基と同様な置換基が挙げられ、1~3個同一または異なる

った置換基が、置換可能ないずれの位置に置換していてもよい。

本明細書中で用いられる脱離基の例としては、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、式 $-O(SO_m)R$ [式中、 m は1または2を示し、 R は置換されていてもよい炭化水素基（好ましくは、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル、さらに好ましくは、トリフルオロメチル）を示す] で表される基などが挙げられ、なかでも、ハロゲン原子が好ましく、とりわけ、フッ素原子が好ましい。

上記式中、 R^1 で示される「置換されていてもよいアシル基」としては、式 $-(CO)R'$ （式中、 R' は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）で表される基などが挙げられ、 R' で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 で示される「置換されていてもよい複素環基」と同様なものなどが挙げられる。

上記式中、 R^1 で示される「置換スルホニル基」としては、式 $-(SO_2)R''$ （式中、 R'' は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）で表される基などが挙げられ、 R'' で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 で示される「置換されていてもよい複素環基」と同様なものなどが挙げられる。

【0015】

また、上記の如く例示した置換基の種類に応じ、当該置換基を有する化合物が塩基性化合物となる場合は、常法に従い酸を使用して塩に変換することができる。かかる酸としては、反応に支障を来たさないものであれば、何れの酸であってもよく、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、硝酸、スルファミン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、リンゴ酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸などが挙げられる。また、得られる化合物が塩である場合は常法に従って遊離塩基へ変換してもよい。

一方、上記の如く例示した置換基の種類に応じ、当該置換基を有する化合物が酸性化合物となる場合は、常法に従い塩基を使用して塩に変換することができる。

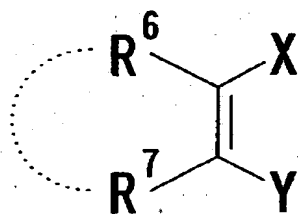
。かかる塩基との塩としては、反応に支障を来たさないものであれば、何れの塩基との塩であってもよく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、塩基性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。また、得られる化合物が塩である場合は常法に従って遊離酸へ変換してもよい。

【0016】

上記（１）記載の反応は、例えば以下に示す反応条件で行われる。

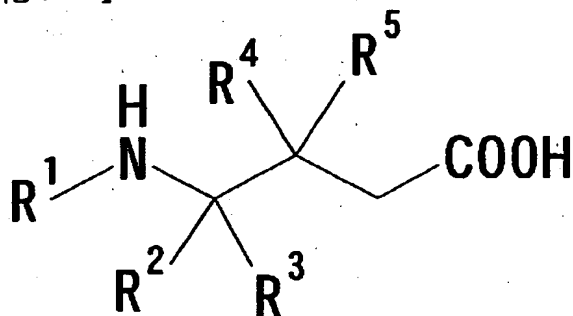
式

【化 4 5】



〔式中、各記号は前記と同意義〕で表される化合物またはその塩と式

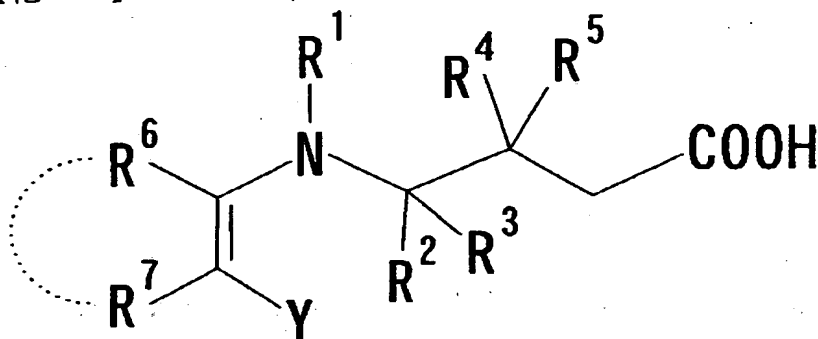
【化 4 6】



〔式中、各記号は前記と同意義〕で表される化合物またはその塩とを反応させ、

式

【化 47】



【式中、各記号は前記と同意義】で表される化合物またはその塩を製造する。

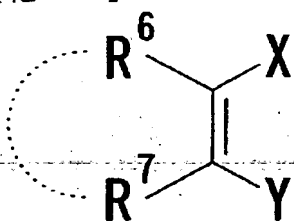
【0017】

上記（１）記載の反応は、塩基の存在下に行うのが好ましく、かかる塩基としては、例えば金属水素化合物（例、水素化ナトリウム、水素化カリウム、などのアルカリ金属の水素化物など）、金属炭化水素（例、*n*-ブチルリチウム、などの C_{1-4} アルキルとアルカリ金属が直接結合している化学結合をもつ化合物など）、アルコール類（例、NaOMe、NaOEt、*t*-BuONa、*t*-BuOK、などの C_{1-4} アルコールの水酸基の水素がアルカリ金属で置換した化合物など）、アルカリ金属の水酸化物（例、NaOH、KOH、など）、塩基性炭酸塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩などのアルカリ金属塩またはカルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩との炭酸塩など）、塩基性炭酸水素塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩との炭酸水素塩など）、有機塩基（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、*N*-メチルピロリジン、*N*-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンなど）などが挙げられるが、なかでも塩基性炭酸塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩などのアルカリ金属塩またはカルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩との炭酸塩など）などが好ましく用いられる。

上記（１）記載の反応において用いられる塩基の量は、約0.1~100当量、好ましくは約0.5~5当量である。

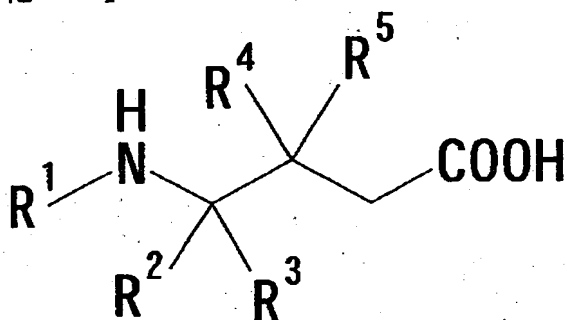
また、式

【化 48】



【式中、各記号は前記と同意義】で表される化合物またはその塩に対して、式

【化 49】



【式中、各記号は前記と同意義】で表される化合物またはその塩は、約0.1~100当量、好ましくは約0.5~5当量用いる。

反応溶媒としては、ハロゲン系溶媒（例、塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルム、など）、脂肪族炭化水素（例、*n*-ヘキサン、など）、芳香族炭化水素（例、ベンゼン、トルエン、など）、エーテル類（例、テトラヒドロフラン（THF）、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル（IPE）など）、極性溶媒（例、水、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ジメチルアセタミド（DMAC）など）、プロトン性溶媒（例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類など）などが用いられ、反応は適宜の混合溶媒を用いてもよいが、なかでも、極性溶媒（好ましくは、含水DMSO、含水DMACなど）などが好ましく用いられる。

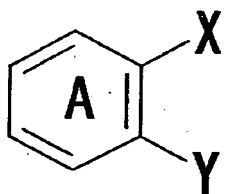
反応温度は通常約0~200℃、好ましくは約50~150℃であり、反応時間は通常約0.5~100時間、好ましくは約1~50時間である。

【0018】

上記（5）記載の反応は、例えば以下に示す工程で行われる。

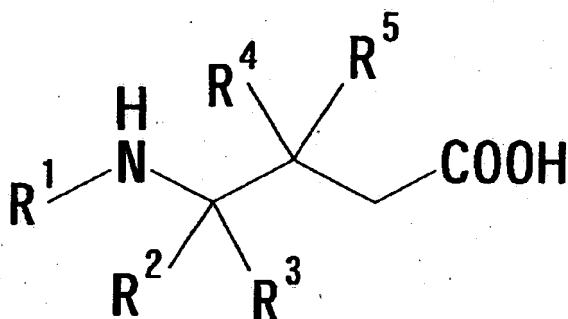
式

【化 5 0】



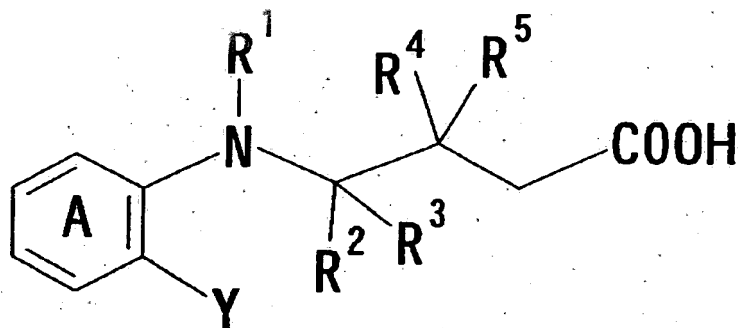
【式中、各記号は前記と同意義】で表される化合物またはその塩と式

【化 5 1】



【式中、各記号は前記と同意義】で表される化合物またはその塩とを反応させ、
式

【化 5 2】



【式中、各記号は前記と同意義】で表される化合物またはその塩を製造する。

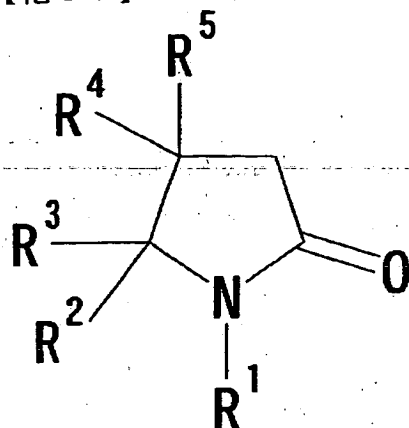
上記（５）記載の反応は、例えば上記（１）記載の反応と同様な反応条件で行われる。

【0019】

上記（６）記載の反応は、例えば以下に示す反応条件で行われる。

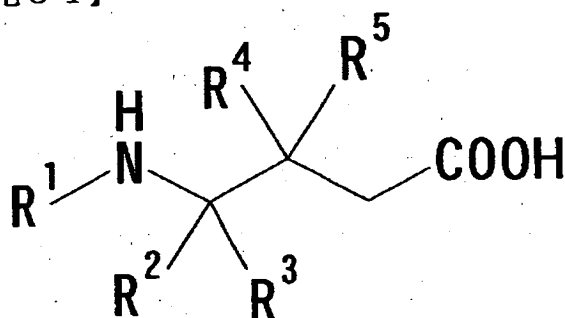
式

【化 5 3】



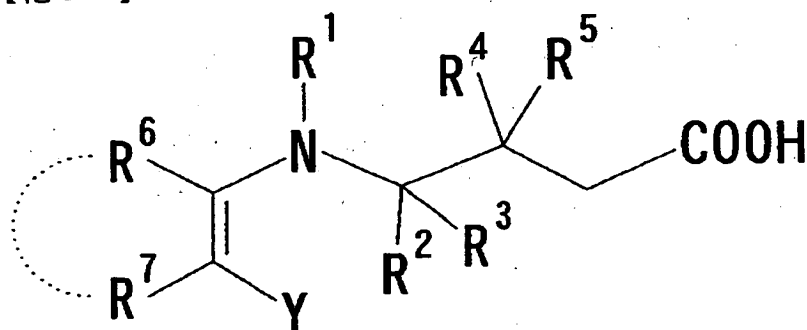
〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を加水分解することにより、式

【化 5 4】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を製造し、得られた化合物またはその塩を上記（１）記載の反応に付して、式

【化 5 5】



〔式中、各記号は前記と同意義〕で表される化合物またはその塩を製造する。ここで、中間体は単離しても、単離しなくてもよいが、単離することなく、２工程

連続で行うことが好ましい。

【0020】

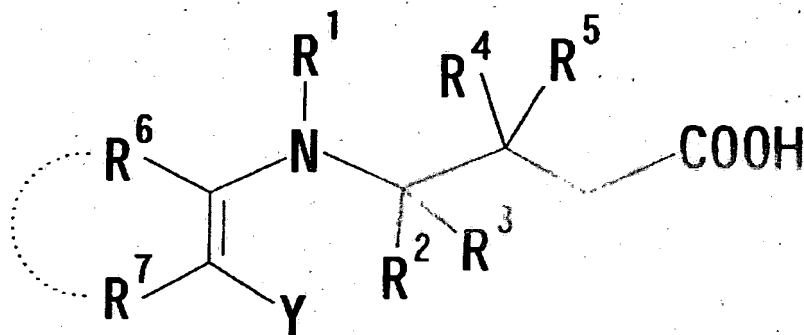
前記加水分解反応は、自体公知の方法に従って行うことができ、例えば、酸又はアルカリによる加水分解によって行われる。該酸としては、例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸等が用いられ、該アルカリとしては、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム等が用いられる。

【0021】

上記(16)記載の反応は、例えば以下に示す反応条件で行われる。

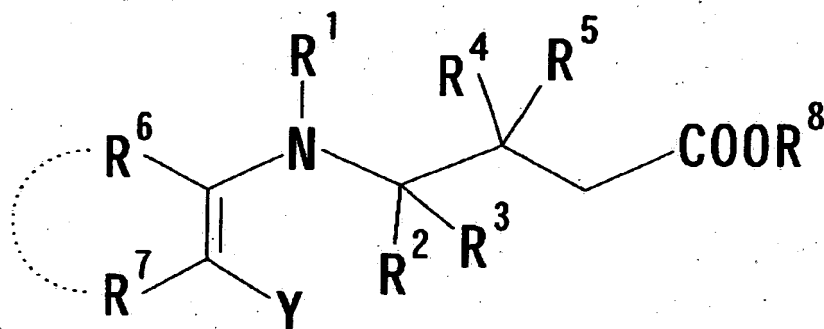
前記(1)記載の反応により得られる式

【化56】



【式中、各記号は前記と同意義】で表される化合物またはその塩をエステル化反応に付し、式

【化57】



【式中、各記号は前記と同意義】で表される化合物またはその塩を製造する。

【0022】

本エステル化反応は、自体公知の手段によって、遊離酸をエステルに変換する反応であり、例えば、遊離酸又はそれらの反応性誘導体と置換基R⁸に対応する

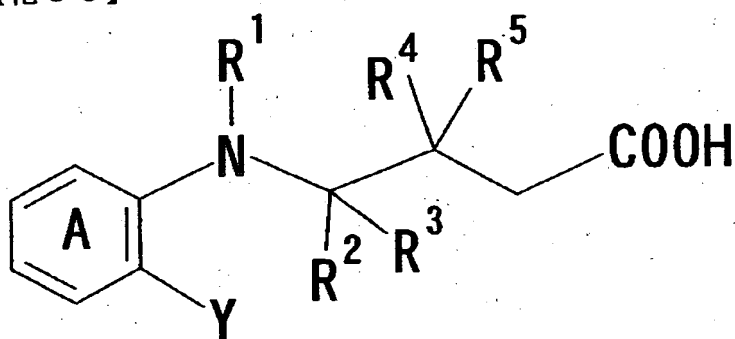
アルコール類 (R^8-OH) などを反応させることにより、または遊離酸又はそれらの塩と置換基 R^8 に対応するハロゲン化アルキル類 ($X-R^5$ (X =ハロゲン原子)) などを反応させることにより、エステル体を製造することができる。

【0023】

上記 (20) 記載の反応は、例えば以下に示す工程で行われる。

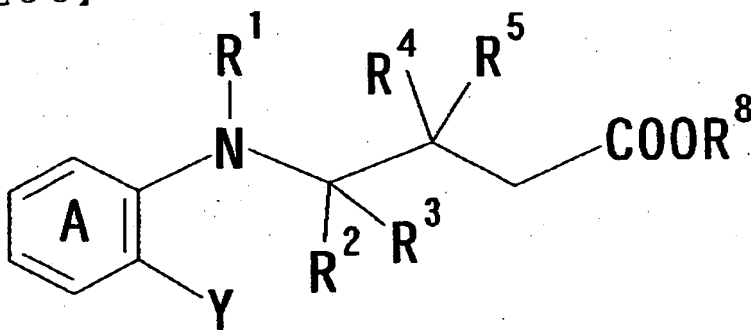
前記 (5) 記載の製造法により得られる式

【化 5 8】



〔式中、各記号は前記と同意義〕で表される化合物またはその塩をエステル化反応に付し、式

【化 5 9】



〔式中、各記号は前記と同意義〕で表される化合物またはその塩を製造する。

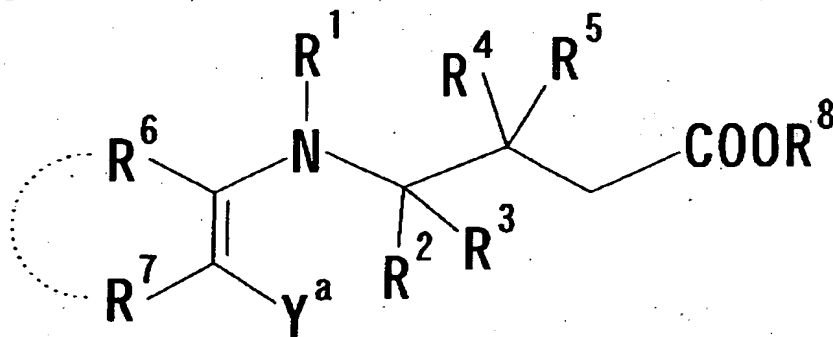
上記 (20) 記載の反応は、例えば上記 (16) 記載の反応と同様な反応条件で行われる。

【0024】

上記 (21) 記載の反応は、例えば以下に示す反応条件で行われる。

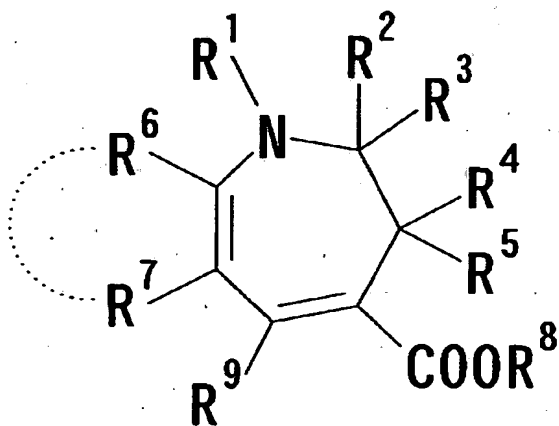
前記 (16) 記載の反応により得られる式

【化 60】



【式中、各記号は前記と同意義を示す】で表される化合物またはその塩を閉環反応に付すことを特徴とする、式

【化 61】



【式中、各記号は前記と同意義を示す】で表される化合物またはその塩を製造する。ここで、前記（16）記載の反応により得られる中間体は単離しても、単離しなくてもよいが、単離することなく、2工程連続で行うことが好ましい。

上記（21）記載の反応は、塩基の存在下に行うのが好ましく、かかる塩基としては、例えば金属水素化合物（例、水素化ナトリウム、水素化カリウム、などのアルカリ金属の水素化物など）、金属炭化水素（例、*n*-ブチルリチウム、などのC₁₋₄アルキルとアルカリ金属が直接結合している化学結合をもつ化合物など）、アルコール類（例、NaOMe、NaOEt、*t*-BuONa、*t*-BuOK、などのC₁₋₄アルコールの水酸基の水素がアルカリ金属で置換した化合物など）、アルカリ金属の水酸化物（例、NaOH、KOH、など）、塩基性炭酸塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩などのアルカリ金属塩またはカルシウム塩、マグネシウム塩など

のアルカリ土類金属塩との炭酸塩など)、塩基性炭酸水素塩(例、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩との炭酸水素塩など)、有機塩基(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンなど)などが挙げられるが、なかでもアルコール類(例、NaOMe、NaOEt、t-BuONa、t-BuOK、などのC₁₋₄アルコールの水酸基の水素がアルカリ金属で置換した化合物など)などが好ましく用いられる。

上記(21)記載の反応において用いられる塩基の量は、約0.1~100当量、好ましくは約0.5~5当量である。

反応溶媒としては、ハロゲン系溶媒(例、塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルム、など)、脂肪族炭化水素(例、n-ヘキサン、など)、芳香族炭化水素(例、ベンゼン、トルエン、など)、エーテル類(例、テトラヒドロフラン(THF)、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル(IPE)など)、極性溶媒(例、水、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、DMACなど)、プロトン性溶媒(例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類など)、炭酸ジエステル(例、炭酸ジメチル、炭酸ジエチルなどの炭酸ジC₁₋₄アルキルエステルなど)、ギ酸エステル(例、ギ酸C₁₋₄アルキルエステルなど)、シュウ酸ジエステル(例、シュウ酸ジC₁₋₄アルキルエステルなど)などが用いられ、反応は適宜の混合溶媒を用いてもよいが、なかでも、炭酸ジエステルを含む溶媒などが好ましく用いられる。

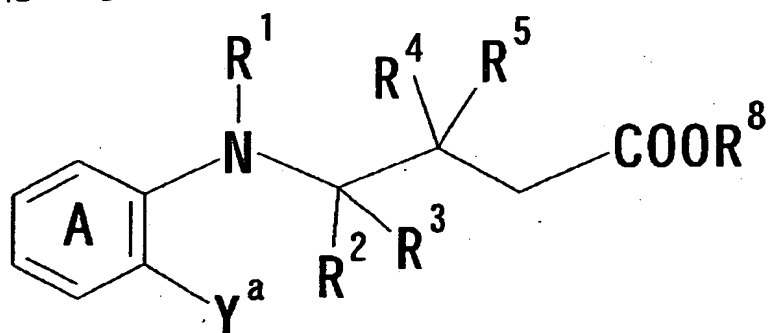
反応温度は通常約-20~200℃、好ましくは約10~100℃であり、反応時間は通常約0.1~100時間、好ましくは約0.5~50時間である。

【0025】

上記(26)記載の反応は、例えば以下に示す工程で行われる。

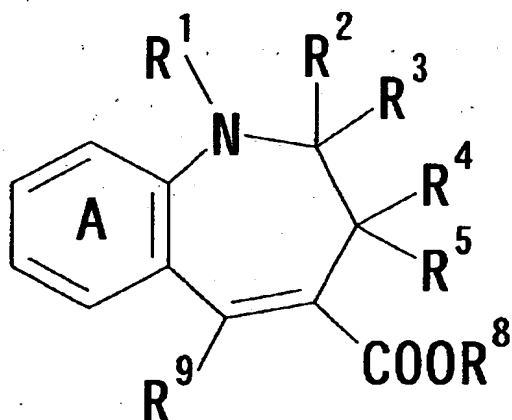
前記(20)記載の反応により得られる式

【化 6 2】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を閉環反応に付し、式

【化 6 3】



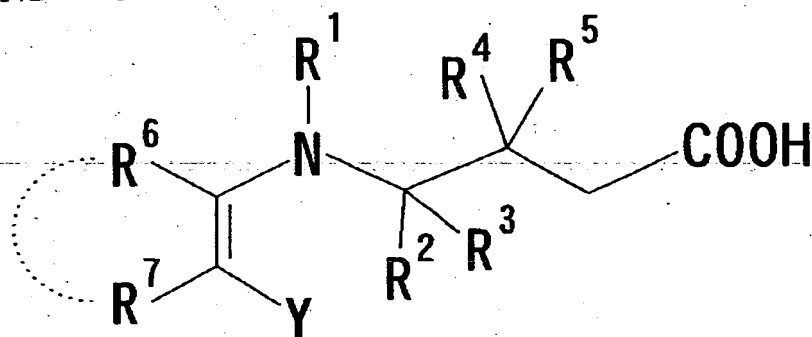
〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を製造する。

上記（26）記載の反応は、例えば上記（21）記載の反応と同様な反応条件で行われる。

【0026】

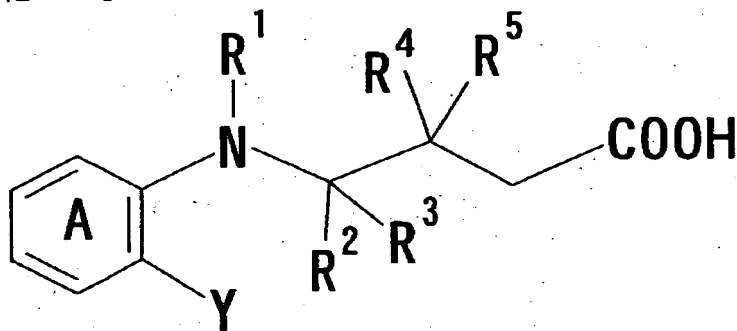
上記（1）記載の反応で得られる式

【化 6 4】



〔式中、Yは電子吸引基を示し、 R^1 は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示し、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 R^1 と R^2 、 R^1 と R^4 、 R^2 と R^3 、 R^4 と R^5 、 R^2 と R^4 または R^6 と R^7 は環を形成してもよい。〕で表される化合物またはその塩；および式

【化 6 5】



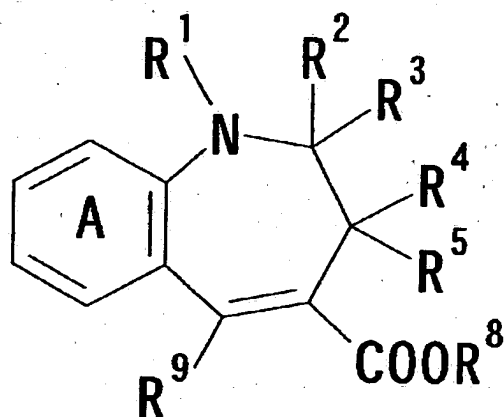
〔式中、Yは電子吸引基を示し、環Aは置換されていてもよいベンゼン環を示し、 R^1 は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示し、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 R^1 と R^2 、 R^1 と R^4 、 R^2 と R^3 、 R^4 と R^5 または R^2 と R^4 は環を形成してもよい。〕で表される化合物またはその塩は、新規化合物であり、前記（16）および（21）に記載の反応に従って、それぞれエステル化反応および閉環

反応に付した後、所望により、エステルを加水分解し、自体公知の方法に従って、アニリン誘導体と縮合させて、WO99/32100、WO99/32468、特願平11-170345号などに記載のアニリド誘導体を合成するための中間体として有用である。

【0027】

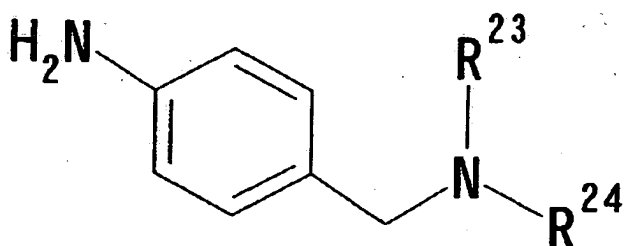
また、上記(26)記載の反応で得られる式

【化66】



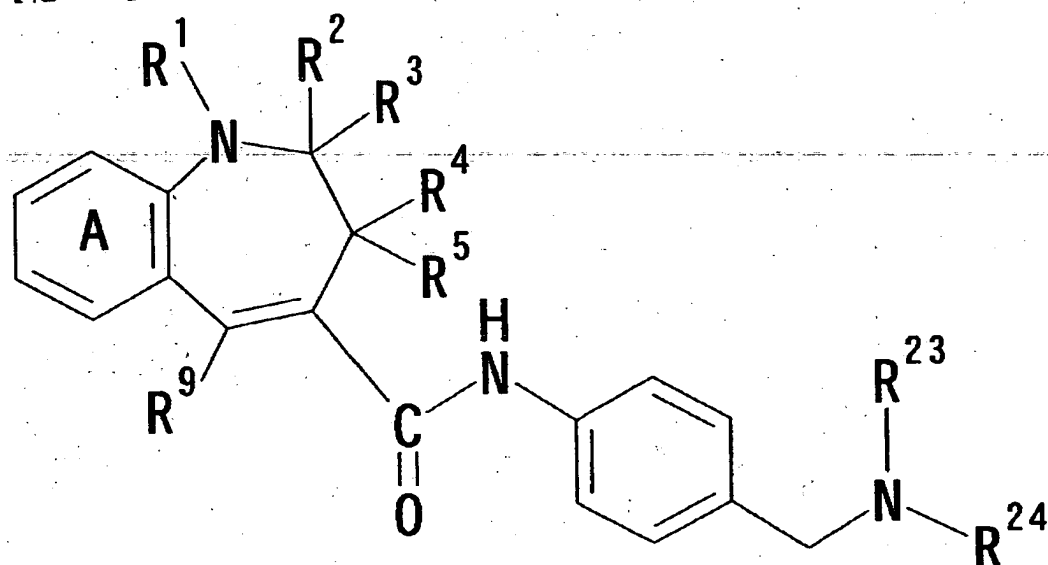
【式中、各記号は前記と同意義を示す】で表される化合物またはその塩は、所望により、遊離酸、その塩またはその反応性誘導体に変換し、式

【化67】



【式中、 R^{23} および R^{24} はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す】で表される化合物またはその塩との縮合反応(WO99/32100、WO99/32468などに記載の公知の縮合反応など)に付すことによって、式

【化 68】



[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【0028】

上記式中、 R^{23} および R^{24} で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 で示される「置換されていてもよい複素環基」と同様なものなどが挙げられる。

上記式中、 R^{23} としては、置換されていてもよい鎖状炭化水素基（例、それぞれ置換されていてもよいアルキル、アルケニルなど）が好ましく、置換されていてもよい低級 C_{1-6} アルキル基がさらに好ましく、とりわけメチル基が好ましい。

R^{24} としては、置換されていてもよい脂環式炭化水素基（例、それぞれ置換されていてもよいシクロアルキル、シクロアルケニルなど；好ましくは、置換されていてもよい低級 C_{3-8} シクロアルキル基；さらに好ましくはシクロヘキシル）または置換されていてもよい脂環式複素環基（好ましくは、置換されていてもよい飽和の脂環式複素環基（好ましくは6員環基）；さらに好ましくは、置換されていてもよいテトラヒドロピラニル、置換されていてもよいテトラヒドロチオピラニルまたは置換されていてもよいピペリジル；とりわけ好ましくは、テトラヒ

ドロピラニル) が好ましい。

【0029】

【発明の効果】

本願発明により、短工程で、安全に、しかも大量合成に適した方法で2,3-ジヒドロアゼピン誘導体を製造することが可能である。

【0030】

【発明の実施の形態】

以下の参考例、実施例を示し、本願発明をさらに詳しく説明する。しかし、これらは、単なる例であって、本発明を何ら限定するものではない。

【0031】

【実施例】

実施例 1

4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-メチルアリニノ)酪酸の合成

5-ブromo-2-フルオロベンズアルデヒド(20.3g)と4-メチルアミノ酪酸・塩酸塩(18.4g)のDMSO/水(100ml/100ml)懸濁液に炭酸ナトリウム(25.4g)をゆっくり加え、105-110℃で3.5時間攪拌した。50-60℃に冷却し、同温度で6N塩酸を滴下し、pH=3に調整した。酢酸エチル(200ml+100ml)で抽出後、有機層を飽和食塩水(40ml×2)、水(40ml)で洗浄した。有機層を濃縮した後、濃縮物をIPE(50ml)に溶解し、n-ヘキサン(50ml)を滴下した。析出物を濾取し、IPE/n-ヘキサン(16ml/4ml)で洗浄した。室温で4時間減圧乾燥して、黄色結晶の4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-メチルアリニノ)酪酸(25.9g、収率86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 300MHz) ; 1.95(2H, tt, $J=6.5$, 7.4Hz), 2.38(2H, t, $J=6.5$ Hz), 2.88(3H, s), 3.17(2H, t, $J=7.4$ Hz), 7.01(1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.55(1H, dd, $J=8.7$, 2.5Hz), 7.87(1H, d, $J=2.5$ Hz), 10.16(1H, s)。

【0032】

実施例 2

4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-メチルアリニノ)酪酸 エチルエステルの合成

4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-メチルアリニノ)酪酸(1.00g)と炭酸カリウム(0.51g)のDMF(5ml)懸濁液にヨウ化エチル(0.26ml)を加え、室温で24時間攪拌した。反

応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラム(n-ヘキサン/酢酸エチル(4/1))で精製し、油状物の4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-メチルアリニノ)酪酸 エチルエステル(0.84g、収率77%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta, 300\text{MHz})$; 1.24(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.93(2H, tt, $J=7.1, 7.7\text{Hz}$), 2.30(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.88(3H, s), 3.15(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 4.12(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.01(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.55(1H, dd, $J=8.8, 2.5\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 10.17(1H, s).

【 0 0 3 3 】

実施例 3

4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-メチルアリニノ)酪酸 エチルエステルの合成

4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-メチルアリニノ)酪酸(1.00g)と炭酸カリウム(0.55g)のDMF(5ml)懸濁液に臭化エチル(0.30ml)を加え、室温で10時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラム(n-ヘキサン/酢酸エチル(4/1))で精製し、油状物の4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-メチルアリニノ)酪酸 エチルエステル(0.98g、収率90%)を得た。

【 0 0 3 4 】

実施例 4

4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-メチルアリニノ)酪酸 メチルエステルの合成

4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-メチルアリニノ)酪酸(2.00g)と炭酸カリウム(1.01g)のDMF(10ml)懸濁液にヨウ化メチル(0.46ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラム(n-ヘキサン/酢酸エチル(4/1))で精製し、油状物の4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-メチルアリニノ)酪酸 メチルエステル(1.76g、収率84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta, 300\text{MHz})$; 1.94(2H, tt, $J=7.2, 7.5\text{Hz}$), 2.32(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.87(3H, s), 3.15(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.66(3H, s), 7.01(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.55(1H, dd, $J=8.8, 2.5\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 10.17(1H, s).

【 0 0 3 5 】

実施例 5

7-ブロモ-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 エチルエステルの合成

4-(4-ブロモ-2-ホルミル-N-メチルアリニノ)酪酸 エチルエステル(0.97g)の炭酸ジエチル(20ml)溶液に20%ナトリウムエチラート エタノール溶液(1.21g)を加え、室温で4時間攪拌した。1N塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、黄色結晶の7-ブロモ-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 エチルエステル (0.83g、収率90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 300MHz) : 1.34(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.84(2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 3.01(3H, s), 3.22(2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 4.25(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.65(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.26(1H, dd, $J=8.9, 2.4\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.56(1H, s).

【 0 0 3 6 】

実施例 6

7-ブロモ-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 エチルエステルの合成

4-(4-ブロモ-2-ホルミル-N-メチルアリニノ)酪酸(1.00g)と炭酸カリウム(0.55g)のDMF(3ml)懸濁液に臭化エチル(0.30ml)を加え、室温で一晩攪拌した。続いて、炭酸ジエチル(6ml)、20%ナトリウムエチラート エタノール溶液(2.72g)を加え、50℃で1時間攪拌した。2N塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラム(n-ヘキサン/酢酸エチル(4/1))で精製し、黄色結晶の7-ブロモ-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 エチルエステル (0.86g、収率83%)を得た。

【 0 0 3 7 】

実施例 7

7-ブロモ-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 メチルエステルの合成

4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-メチルアリニノ)酪酸 メチルエステル(0.50g)の炭酸ジメチル(10ml)溶液に28%ナトリウムメチラート メタノール溶液(0.37g)を加え、室温で5.5時間攪拌した。1N塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃縮物にIPE(5ml)を加え、室温で0.5時間攪拌した。結晶を濾取し、IPE(5ml)で洗浄した。室温で4時間減圧乾燥して、黄色結晶の7-ブromo-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 メチルエステル (0.39g、収率83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta, 300\text{MHz})$; 2.85(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 3.00(3H, s), 3.23(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 3.80(3H, s), 6.67(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.26(1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.56(1H, s).

【0038】

実施例 8

4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-ブチルアリニノ)酪酸の合成

1-ブチル-2-ピロリドン(7.35ml)の濃塩酸(7ml)溶液を24時間還流した。6N水酸化ナトリウム水で $\text{pH}=6$ に調整した。水(8ml)、炭酸ナトリウム(10.60g)、5-ブromo-2-フルオロベンズアルデヒド(5.10g)のDMSO(25ml)溶液を加え、105-110°Cで5.5時間攪拌した。50-60°Cに冷却し、同温度で6N塩酸を滴下し、 $\text{pH}=6$ に調整した。水層をIPEで洗浄後、有機層より2N水酸化ナトリウム水(25ml)で抽出した。水層を $\text{pH}=1$ に調整し、酢酸エチル/THF(4/1、25ml \times 3)で抽出後、有機層を飽和食塩水(25ml \times 2)で洗浄した。有機層を濃縮した後、濃縮物をシリカゲルカラム(n-ヘキサン/酢酸エチル(2/1 \rightarrow 1/1))で精製し、油状物の4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-ブチルアリニノ)酪酸(7.20g、収率84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta, 300\text{MHz})$; 0.85(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.23-1.28(2H, m), 1.43-1.48(2H, m), 1.86(2H, tt, $J=7.1, 7.3\text{Hz}$), 2.34(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.11(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.19(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.06(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.57(1H, dd, $J=8.7, 2.5\text{Hz}$), 7.90(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 10.22(1H, s).

【0039】

実施例 9

7-ブromo-1-ブチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 エチルエス

テルの合成

4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-ブチルアリニノ)酪酸(1.00g)と炭酸カリウム(0.49g)のDMF(3ml)懸濁液に臭化エチル(0.26ml)を加え、室温で24時間攪拌した。続いて、炭酸ジエチル(6ml)、20%ナトリウムエチレート エタノール溶液(2.39g)を加え、50℃で1.5時間攪拌した。2N塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗した。濃縮後、濃縮物をシリカゲルカラム(n-ヘキサン/酢酸エチル(10/1))で精製し、油状物の7-ブromo-1-ブチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 エチルエステル (0.83g、収率81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta, 300\text{MHz})$; 0.96(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.28-1.37(5H, m), 1.60-1.66(2H, m), 2.79(2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 3.19-3.29(4H, m), 4.25(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.68(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.23(1H, dd, $J=8.9, 2.4\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.55(1H, s).

【0040】

参考例 1

1-プロピル-2-ピロリドンの合成

2-ピロリドン(40.0g)、プロピオンアルデヒド(109.0g)、無水硫酸ナトリウム(106.0g)、20%Pd-C wet(10.0g)の酢酸エチル(470ml)懸濁液を4MPaの水素雰囲気下で100℃、4時間攪拌した。室温に冷却後、不溶物を濾過しこれを酢酸エチルで洗浄した。母液を濃縮し、次いで濃縮物を減圧蒸留(72-77℃/5mmHg)し、無色油状物の1-プロピル-2-ピロリドン(56.2g、収率94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta, 300\text{MHz})$; 0.90(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.49-1.61(2H, m), 1.97-2.05(2H, m), 2.40(2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 3.25(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.39(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$).

【0041】

参考例 2

1-プロピル-2-ピロリドンの合成

水酸化カリウム(36.3g)、臭化テトラブチルアンモニウム(9.5g)のトルエン(250ml)懸濁液をディーンスタークを用いながら還流した。同条件で2-ピロリドン(50.0g)、臭化プロパン(94.0g)のトルエン(50ml)溶液を2時間で滴下し、そのまま1

.5時間攪拌した。室温に冷却後、不溶物を濾過した。濾液を飽和食塩水／水(100 ml／100ml)で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、次いで濃縮物を減圧蒸留し、無色油状物の1-プロピル-2-ピロリドン(41.5g、収率56%)を得た。

【 0 0 4 2 】

参考例 3

4-プロピルアミノ酪酸の合成

1-プロピル-2-ピロリドン(11.9g.)の水溶液(150ml)に水酸化バリウム・8水和物(53.25g)を加え、24時間加熱還流した。放冷後、ドライアイスを加え、不溶物を析出させた。濾去後、母液に硫酸を加えて不溶物を析出させた。さらに、不溶物を濾去後、溶媒を留去し、白色固体の4-プロピルアミノ酪酸(9.8g、収率 72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, \delta, 300\text{MHz})$; 0.69(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.47-1.40(2H, m), 1.67-1.60(2H, m), 2.01(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.82-2.69(4H, m).

【 0 0 4 3 】

実施例 1 0

4-(4-ブロモ-2-ホルミル-N-プロピルアリニノ)酪酸の合成

4-プロピルアミノ酪酸(5.8g)のDMSO／水(40ml／40ml)溶解液に、5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド(4.06g)と炭酸ナトリウム(6.36g)を加え、6時間加熱還流した。放冷後、水(40ml)加え、IPE 50mlで洗浄した。有機層を2N水酸化ナトリウム水(30ml)で抽出した。合わせた水層を濃塩酸でpH=3付近に調整し、酢酸エチル／THF(50ml／50ml)で抽出した。さらに水層を酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、油状物の4-(4-ブロモ-2-ホルミル-N-プロピルアリニノ)酪酸(5.4g、収率82%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta, 300\text{MHz})$; 0.83(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.54-1.47(2H, m), 1.88-1.81(2H, m), 2.34(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.11-3.06(2H, m), 3.22-3.18(2H, m), 7.07(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.57(1H, dd, $J=8.7, 2.5\text{Hz}$), 7.90(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 10.22(1H, s).

【 0 0 4 4 】

実施例 1 1

4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-プロピルアリニノ)酪酸の合成

1-プロピル-2-ピロリドン(2.54g)の4N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を加熱還流下で8時間攪拌した。放冷後、濃塩酸(3.3ml)を加えた。次いで、5-ブromo-2-フルオロベンズアルデヒド(2.03g)のDMSO(20ml)溶液と炭酸ナトリウム(4.24g)を加え、7時間加熱還流した。放冷後、水(10ml)とTHF(10ml)加え、6N塩酸でpH=3.5に調整した。酢酸エチル(20ml)で抽出後、さらに酢酸エチル/THF(20ml/10ml)で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水/水(10ml/10ml×2)で洗浄後、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラム(n-ヘキサン/酢酸エチル(4/1→2/1))で精製し、油状物の4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-プロピルアリニノ)酪酸(2.90g、収率88%)を得た。

【0045】

実施例 12

4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-プロピルアリニノ)酪酸 エチルエステルの合成

4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-プロピルアリニノ)酪酸(5.4g)、炭酸カリウム(2.74g)のDMF(25ml)に懸濁液に、臭化エチル(1.5ml)を加え、室温下24時間攪拌した。水(30ml)加え、酢酸エチル(50ml)で抽出した。さらに、水層を酢酸エチル(25ml×2)で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラム(n-ヘキサン→ n-ヘキサン/酢酸エチル(20/1→15/1→10/1))で精製し、油状物の4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-プロピルアリニノ)酪酸 エチルエステル(3.74g、収率64%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 300MHz) ; 0.83(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.23(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.52-1.49(2H, m), 1.84-1.79(2H, m), 2.27(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.11-3.06(2H, m), 3.20-3.16(2H, m), 4.10(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.07(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.56(1H, dd, $J=8.7, 2.6\text{Hz}$), 7.90(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 10.22(1H, s).

【0046】

実施例 13

7-ブromo-1-プロピル-2,3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 エチルエステルの合成

4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-プロピルアリニノ)酪酸 エチルエステル(3.00g)

の炭酸ジエチル (60ml) 溶液に、20%ナトリウムエトキシド エタノール溶液 (3.44g) を滴下後、室温下4時間攪拌した。氷冷下、1N塩酸 (10ml) で pH= 2 とし、分液した。さらに、水層を酢酸エチル (30ml) で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラム (n-ヘキサン → n-ヘキサン/酢酸エチル (10/1 → 7/1)) で精製し、油状物の 7-ブロモ-1-プロピル-2,3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 エチルエステル (2.34g、収率82%) を得た。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta, 300\text{MHz})$; 0.94 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.72-1.64 (2H, m), 2.81-2.78 (2H, m), 3.25-3.19 (4H, m), 4.25 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.68 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.22 (1H, dd, $J=8.9, 2.4\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.55 (1H, s).

【0047】

実施例 14

4-(4-ブロモ-2-ホルミル-N-プロピルアリニノ)酪酸 (4.00g) と 炭酸カリウム (2.02g) の DMF (12ml) 懸濁液に、臭化エチル (1.1ml) を加え、室温下6時間攪拌した。続いて、炭酸ジエチル (24ml) を加え、20%ナトリウムエトキシド エタノール溶液 (10.00g) を滴下し、60℃で1時間攪拌した。氷冷下、1N塩酸 (50ml) で pH=2 とし、分液した。さらに、水層を酢酸エチル (50ml) で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラム (n-ヘキサン → n-ヘキサン/酢酸エチル (10/1 → 7/1)) で精製し、油状物の 7-ブロモ-1-プロピル-2,3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 エチルエステル (3.41g、収率83%) を得た。

【0048】

実施例 15

4-[4-(4-ブトキシエトキシフェニル)-2-ホルミル-N-プロピルアニリノ]酪酸の合成

アルゴン雰囲気下、マグネシウム (0.076g) を THF (6.75ml) に懸濁させ、加熱還流下で、4-ブトキシエトキシブロモベンゼン (0.83g) の THF (2.25ml) 溶液を滴下した後、同温度で2時間攪拌した。放冷後、-10℃以下でトリメトキシボラン (0.32g) の THF (2.25ml) 溶液を滴下した。同温度で0.5時間攪拌した後、室温で1時間攪拌

した。減圧濃縮し、得られた残さにトルエン(6ml)、エタノール(2ml)、酢酸パラジウム(3.4mg)及びトリフェニルホスフィン(16mg)を加え、室温で0.5時間攪拌した。4-(4-ブromo-2-ホルミル-N-プロピルアニリノ)酪酸(0.5g)及び炭酸カリウム(1.1g)水溶液(2ml)を加えた。加熱還流下で3.5時間攪拌した。放冷後、2N塩酸(1ml)を滴下した後、2N水酸化ナトリウム水溶液を用いてpH3とした。分液後、水層にトルエン(10ml)を加え抽出し、有機層をあわせ、20%食塩水(7.5ml×2)で洗浄し減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラム(n-ヘキサン/酢酸エチル=2:1)精製し、4-(4-ブトキシエトキシフェニル-2-ホルミル-N-プロピルアニリノ)酪酸(0.5g,収率75.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 300MHz); 0.84(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 0.93(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.3-1.45(2H, m), 1.50-1.68(4H, m), 1.80-1.95(2H, m), 2.30-2.38(2H, m), 3.09-3.14(2H, m), 3.53-3.58(2H, m), 3.55(2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.78-3.83(2H, m), 4.13-4.18(2H, m), 6.99(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.51(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.69(1H, dd, $J=8.5$, 2.4Hz), 7.99(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 10.37(1H, s)

【0049】

参考例 4

5-(4-ブトキシエトキシフェニル)-2-フルオロベンズアルデヒドの合成

アルゴン雰囲気下、マグネシウム(4.9g)をTHF(270ml)に懸濁させ、加熱還流下で、4-ブトキシエトキシブromobenzen(53.8g)のTHF(90ml)溶液を滴下した後、同温度で2時間攪拌した。放冷後、 -10°C 以下でトリメトキシボラン(20.5g)のTHF(90ml)溶液を滴下した。同温度で0.5時間攪拌した後、室温で1時間攪拌した。酢酸パラジウム(221mg)及びトリフェニルホスフィン(1.03g)を加え、室温で0.5時間攪拌した。5-bromo-2-fluorobenzenal(20g)及び炭酸カリウム(71.5g)水溶液(85ml)を加えた。加熱還流下で2.5時間攪拌した。放冷後、2N塩酸(450ml)を滴下した後、分液した。水層にトルエン(450ml)を加え抽出し、有機層をあわせ、2N塩酸(300ml)、2N水酸化ナトリウム水溶液(300ml×2)、20%食塩水(300ml×3)で洗浄した。有機層に活性炭(1g)を加え、室温で20分攪拌した後、活性炭をろ去し、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラム(n-ヘキサン/酢酸エチル=5:1)精製し、5-(4-ブトキシエトキシフェニル)-2-フルオロベンズアルデヒ

ド(28.2g,収率90.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 300MHz); 0.93(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.26-1.46(2H, m), 1.56-1.66(2H, m), 3.55(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.78-3.81(2H, m), 4.12-4.18(2H, m), 7.00(2H, dd, $J=6.6$, 2.1Hz), 7.21(1H, dd, $J=9.9$, 8.7Hz), 7.49(2H, dd, $J=6.6$, 2.1Hz), 7.47-7.79(1H, m), 8.02(1H, dd, $J=6.5$, 2.5Hz), 10.40(1H, s)

【0050】

実施例 1 6

4-[4-(4-ブトキシエトキシフェニル)-2-ホルミル-N-プロピルアニリノ]酪酸の合成

1-プロピル-2-ピロリドン(0.8g)を2N水酸化ナトリウム水溶液(6.3ml)に溶解し、加熱還流下で8時間攪拌した。放冷後、12N塩酸(1ml)を加え中和した後、炭酸ナトリウム(1.34g)及び5-(4-ブトキシエトキシフェニル)-2-フルオロベンズアルデヒド(1g)のジメチルスルホキシド(7.3ml)溶液を加えた。加熱還流下で49時間攪拌した。放冷後、2N塩酸(12ml)を加えた後、2N水酸化ナトリウム水溶液を用いてpH3とした。トルエン(10ml×2)で抽出し、有機層を20%食塩水(10ml×2)で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラム(n-ヘキサシ/酢酸エチル=2:1)精製し、4-(4-ブトキシエトキシフェニル)-2-ホルミル-N-プロピルアニリノ)酪酸(0.2g,収率15%)を得た。

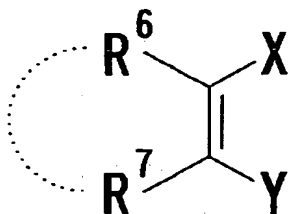
【書類名】要約書

【要約】

【課題】安価かつ簡便に 2, 3 - ジヒドロアゼピン化合物を製造する方法を提供する。

【解決手段】式

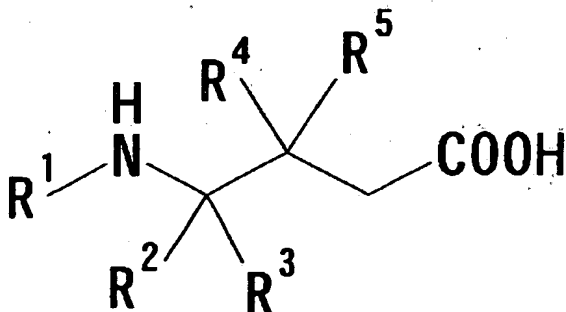
【化 1】



【式中、Xはハロゲン原子を示し、Yは電子吸引基を示し、 R^6 および R^7 はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 R^6 と R^7 は環を形成してもよい。】で表される化合物またはその塩と

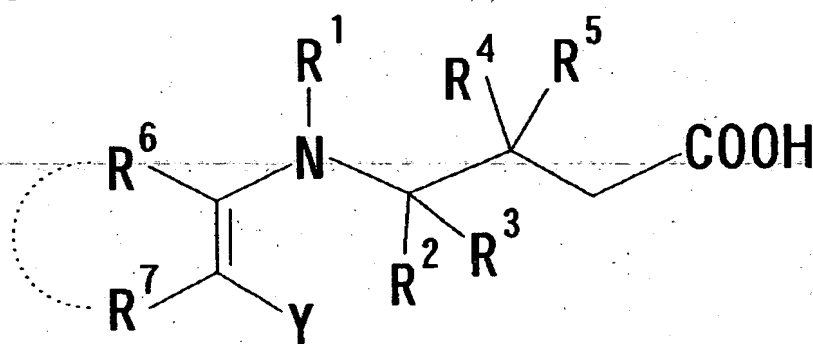
式

【化 2】



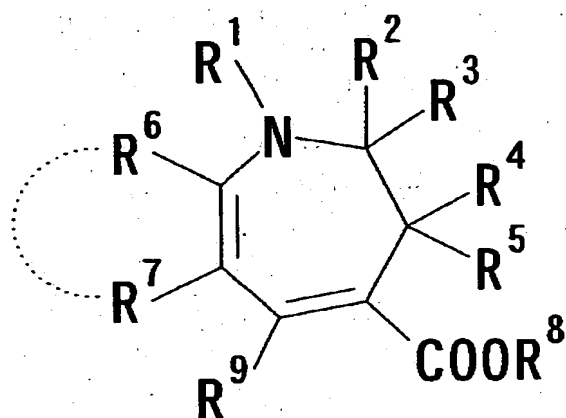
【式中、 R^1 は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換スルホニル基を示し、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 R^1 と R^2 、 R^1 と R^4 、 R^2 と R^3 、 R^4 と R^5 または R^2 と R^4 は環を形成してもよい。】で表される化合物またはその塩とを反応させて、式

【化 3】



〔式中、各記号は前記と同意義〕で表される化合物またはその塩を製造し、さらにエステル化反応および閉環反応に付すことを特徴とする、式

【化 4】



〔式中、R⁹は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩の製造法。

【選択図】なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000002934]

1. 変更年月日 1992年 1月22日

[変更理由] 住所変更

住 所 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

氏 名 武田薬品工業株式会社

117
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 2645WO0P	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/06012	International filing date (day/month/year) 05 September 2000 (05.09.00)	Priority date (day/month/year) 06 September 1999 (06.09.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C 229/18, 227/14, C07D 223/16		
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 11 October 2000 (11.10.00)	Date of completion of this report 22 May 2001 (22.05.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

I. Basis of the report**1. With regard to the elements of the international application:***

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

- 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.**
These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

- 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:**
- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

- 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:**

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

- 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).****

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/06012

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-7	YES
	Claims	8-30	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-30	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-30	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1: WO, 99-32100, A2 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 1 July, 1999 (01.07.99)
 Document 2: WO, 99-32468, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 1 July, 1999 (01.07.99)
 Document 3: "Synthesis and renal vasodilator activity of substituted [4-alkyl(aryl)-2-oxoquinazolin-1-yl]alkanoic acids," R. K. Russell et al., Eur. J. Med. Chem., 1992, Vol. 27, No. 3, pages 277-284
 Document 4: EP, 138492, A2 (Ortho Pharmaceutical Co.), 24 April, 1985 (24.04.85)
 Document 5: US, 3632636, A (American Home Products Co.), 4 January, 1972 (04.01.72)
 Document 6: EP, 237918, A1 (Hoechst AG), 23 September, 1987 (23.09.87)
 Document 7: EP, 126294, A1 (Duphar International Research B.V), 28 November, 1984 (28.11.84)

Claims 1-7

The subject matters of claims 1-7 do not appear to involve an inventive step in view of documents 1-7 cited in the ISR.

Documents 1-5 respectively describe 4-(2-acylanilino)butyric acid derivatives, and documents 6 and 7 respectively describe a method of producing an anilinoalkanoic acid by the reaction between a halogenated benzene and an amincalkanoic acid. So, a person skilled in the art could have easily produced said butyric acid derivatives using said method.

Claims 8-15

The subject matters of claims 8-15 do not appear to be novel or to involve an inventive step in view of documents 1-5 cited in the ISR.

Documents 1-5 respectively describe 4-(2-acylanilino)butyric acid derivatives. Furthermore, a person skilled in the art could have easily conceived of compounds analogous to said butyric acid derivatives as raw compounds of azepine compounds.

Claims 16-30

The subject matters of claims 16-30 do not appear to be novel or to involve an inventive step in view of documents 1 and 2 cited in the ISR.

Documents 1 and 2 respectively describe a method of producing a 2,3-dihydro-1-benzazepine derivative by the ring closing reaction of a 4-(2-acylanilino)butyric acid derivative. Furthermore, a person skilled in the art could have easily produced analogous compounds similarly.

